

Przegląd działania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

An Overview Of The Pharmacovigilance System

Agata Maciejczyk, Aleksandra Niedźwiecka

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zarządzanie ryzykiem

Streszczenie: Z okazji upływu 5 lat od wprowadzenia w Polsce zmienionej ustawy dotyczącej nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dokonano przeglądu niektórych aspektów jego działania.

Key words: Pharmacovigilance, risk management

Summary: On the occasion of fifth anniversary of the implementation of the revised pharmacovigilance legislation the review aims at providing an overview of some aspects of pharmacovigilance system.

Minęło 6 lat od wejścia w życie nowych przepisów unijnych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i prawie 5 lat od ich transpozycji do polskiego prawa.

Wiadomo, że powodem zmian była zbyt mała skuteczność systemów. Dane z roku 2008

potwierdziły ten stan - niepożądane działania leków (ndl) spowodowały 5% hospitalizacji i aż 197 000 zgonów rocznie w krajach unijnych. Obciążenia dla budżetu oszacowano na 79 mld euro [1].

O rodzajach wprowadzonych zmian pisaliśmy niejednokrotnie - idei większej jawności podejmowania decyzji, łatwiejszego dostępu do informacji, unikania powielania pracy, wdrażania we wszystkich państwach członkowskich tych samych decyzji w tym samym czasie, objęcia jednym systemem wszystkich problemów, jakie niesie ze sobą farmakoterapia poprzez poszerzenie definicji ndl, wytypowania leków wymagających szczególnie starannego monitorowania, pozyskiwanie wyczerpujących danych poprzez prowadzenie badań porejestracyjnych, wzmocnienia roli pacjentów itd.

W centrum systemu znajduje się baza Eudravigilance (EV), gromadząca dane o ndl, związanych ze stosowaniem każdego z zarejestrowanych w UE produktu leczniczego. System EV obok zbioru opisu przypadków o ndl zawiera informacje o lekach (charakterystyki produktów leczniczych), a także repozytorium okresowych raportów o bezpieczeństwie.

Działający od wielu lat system EV jest ciągle udo-

skonalany i modyfikowany. Dwudziestego drugiego listopada 2017 r. osiągnął pełną funkcjonalność.

Agencje rejestracyjne i podmioty odpowiedzialne mają obowiązek monitorowania bazy w celu identyfikacji nowego ryzyka lub zmiany już poznanego ryzyka (sygnału). Najważniejsze jest wykrycie takiego zagrożenia, które wpływa na ocenę stosunku korzyści do ryzyka danego leku. Osiąga się to poprzez proces zarządzania ryzykiem, na który składa się jego wykrycie, walidacja, potwierdzenie, analiza, ocena ważności problemu i wydanie odpowiednich rekomendacji - o ile są one potrzebne (np. wprowadzenia zmian w informacji o leku).

Europejska Agencja Leków, a ściślej mówiąc jej Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) zajmuje się wykrywaniem sygnałów związanych z przyjmowaniem leków rejestrowanych w procedurze centralnej, a agencje krajowe zajmują się identyfikacją sygnałów w odniesieniu do leków rejestrowanych w procedurze narodowej, wzajemnego uznania i zdecentralizowanej.

Informacje, na podstawie których wykrywa się sygnały mogą pochodzić z kilku źródeł – monitorowania spontanicznego, badań klinicznych i epidemiologicznych, a także z piśmiennictwa fachowego.

W roku 2016 - 30% z 94 zidentyfikowanych sygnałów ocenionych przez PRAC stało się powodem zmiany informacji o leku, 3 związane były z publikacją komunikatu, 4 podlegały procedurze wyjaśnia-

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Julita Sobieraj

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR

Streszczenie: W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2018 r.

Key words: safety-related referral procedures, outcomes of single assessments of periodic safety update reports (PSURs), outcomes of informal PSUR worksharing procedures

Summary: The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from January to March 2018, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od stycznia do marca 2018 r.

Produkt leczniczy Esmya wskazany w leczeniu mięśniaków macicy

Esmya (octan uliprystalu, 5 mg) to zatwierdzony centralnie produkt leczniczy wskazany do leczenia przedoperacyjnego, a także przerywanego (okresowego) leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Od czasu dopuszczenia produktu Esmya do obrotu (2012 r.) zgłoszono cztery przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzącego do transplantacji wątroby. Ponadto zgłoszono kilka innych przypadków zaburzeń czynności wątroby związanych ze stosowaniem tego produktu. Zważywszy na szacunkową ekspozycję na produkt Esmya, odpowiadającą w przybliżeniu 175 000 pacjentolat, liczba przypadków podostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzącego do transplantacji wątroby po zastosowaniu produktu Esmya wydaje się wyższa od oczekiwanej, choć podstawowa częstość występowania polekowego uszkodzenia wątroby jest niepewna. W drukach informacyjnych produktu Esmya obecnie nie ma in-

formacji pochodzących z danych z badań klinicznych na temat zdarzeń dotyczących wątroby. Biorąc pod uwagę niepewność co do podstawowej częstości występowania, jak też informacje o zgłoszonych przypadkach, poważny charakter zgłaszanych przypadków budzi obawy. Trzy z tych czterech przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby zgłoszono właściwym organom przed listopadem 2017 r. Ewentualny związek przyczynowy pomiędzy produktem Esmya a ostrą niewydolnością wątroby w tych trzech przypadkach skłonił do dogłębnego zbadania tego ryzyka.

W dniu 30 listopada 2017 r. Komisja Europejska uruchomiła procedurę na podstawie artykułu 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 biorąc pod uwagę dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Esmya oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy odpowiednie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Czwarty przypadek uszkodzenia wątroby prowadzący do transplantacji wątroby zgłoszono w dniu 30 stycznia 2018 r. Biorąc pod uwagę ten nowy przypadek, jak też wszystkie wcześniej zgłoszone przypadki, komitet

Podsumowanie 5. Sesji Międzyrządowej Grupy Zadaniowej Komisji Kodeksu Żywnościowego ds. Oporności na Leki Przeciwdrobnoustrojowe

Summary Of The Fifth Session Of The Codex Ad Hoc Intergovernmental Task Force On Antimicrobial Resistance Produced By Codex Alimentarius Commission

Agata Andrzejewska¹, Sylwia Czarnowska²

¹Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych, ²Departament Oceny Dokumentacji i Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Weterynaryjnych

Słowa kluczowe: Kodeks Żywnościowy (CA), Komisja Kodeksu Żywnościowego (CAC), Międzyrządowa Grupa Zadaniowa ds. Oporności na Leki Przeciwdrobnoustrojowe (TFAMR), Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR)

Streszczenie:

W dniach 27 listopada – 1 grudnia 2017 r. w Republice Korei, na wyspie Jeju odbyła się 5. Sesja Międzyrządowej Grupy Zadaniowej Komisji Kodeksu Żywnościowego ds. Oporności na Leki Przeciwdrobnoustrojowe (TFAMR5). Celem sesji była kontynuacja prac nad projektami dwóch dokumentów dotyczących oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe: „Kodeksu praktyki w celu ograniczenia i powstrzymania lekooporności” oraz „Wytucznych w celu zintegrowanego nadzoru i monitoringu lekooporności”. W artykule omówiono główne założenia dotyczące globalnej walki z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe zawarte w obydwu dokumentach, a także przedstawiono krótkie sprawozdanie z przebiegu sesji.

Key words: Codex Alimentarius (CA), Codex Alimentarius Commission (CAC), Ad hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance (TFAMR), Antimicrobial Resistance (AMR)

Summary:

The fifth session of ad hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance (TFAMR5) took place on 27 Nov.-1 Dec. 2017 in Jeju, Republic of Korea. The session aimed at continuing work on two draft documents on antimicrobial resistance, that is: „Code Of Practice To Minimize And Contain Antimicrobial Resistance” and „Guidelines On Integrated Surveillance Of Antimicrobial Resistance”. The article covers main premises of global struggle against antimicrobial resistance that are presented in both above mentioned documents, and gives a short report of the session proceedings.

W dniach 27 listopada – 1 grudnia 2017 r. w Republice Korei, na wyspie Jeju odbyła się 5. Sesja Międzyrządowej Grupy Zadaniowej Komisji Kodeksu Żywnościowego ds. Oporności na Leki Przeciwdrobnoustrojowe (TFAMR5). Sesji przewodniczył prof. Yong Ho Park - profesor Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Narodowego w Seulu. W sesji wzięło udział blisko dwustu delegatów, reprezentujących czterdzieści cztery państwa członkowskie Komisji Kodeksu Żywnościowego, jedną organizację członkowską – Unię Europejską oraz kilkanaście organizacji stowarzyszonych i obserwujących, w tym min. OIE, EMA, WHO, FAO.

Wprowadzenie

Komisja Kodeksu Żywnościowego jest organizacją międzynarodową, zajmującą się bezpieczeństwem żywności, zdrowiem konsumentów i zapewnieniem uczciwych praktyk w handlu żywnością. Została utworzona w 1962 r. przez Organizację ds. Wyżywienia i Rol-

nictwa Narodów Zjednoczonych (FAO) oraz Światową Organizację Zdrowia (WHO) i jej celem jest zapewnienie ochrony zdrowia konsumentów oraz uczciwych praktyk w handlu żywnością. W skład Komisji Kodeksu Żywnościowego wchodzi sto osiemdziesiąt państw członkowskich oraz Unia Europejska. W prace Komisji zaangażowane są również organizacje pozarządowe, a w szczególności zrzeszenia i ruchy konsumenckie oraz stowarzyszenia producentów żywności.

Kodeks Żywnościowy (CA) natomiast jest zbiorem przyjętych w skali międzynarodowej norm żywnościowych, praktyk, zaleceń i wytycznych wykorzystywanych przez urzędowe organy kontroli, przemysł rolno-spożywczy oraz środowiska naukowe. Kodeks Żywnościowy tworzony jest przez Komisję Kodeksu Żywnościowego FAO/WHO, jej Komitety Ogólne, Branżowe, Regionalne Komitety Koordynacyjne i Grupy Problemowe *Ad Hoc* o bardzo szerokim spektrum działania. Normy kodeksu są dobrowolne, ale wiele

Kontrola mikrobiologiczna żywności pochodzenia zwierzęcego, postępowanie z produktami niespełniającymi kryterium bezpieczeństwa oraz identyfikowalność żywności

Microbiological Control Of Food Of Animal Origin, Handling Products That Don't Meet The Safety Requirements And Traceability Of Food

Krzysztof Podhorec

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *Kontrola urzędowa, bezpieczeństwo mikrobiologiczne, żywność pochodzenia zwierzęcego, identyfikowalność*

Streszczenie:

Bezpieczeństwo żywności pochodzenia zwierzęcego w ostatnich latach znajduje się w czołówce aktualnych problemów społecznych. Istnieją przesłanki by sądzić, że temat bezpieczeństwa żywności pochodzenia zwierzęcego będzie pozostawał aktualny również w przyszłości. Główne problemy związane z bezpieczeństwem żywności pochodzenia zwierzęcego i związane z nimi wyzwania obejmują potrzebę kontroli zarówno tradycyjnych jak również nowych, pojawiających się i rozwijających się drobnoustrojów patogennych, które mogą cechować się zwiększoną patogennością, powodując tym samym, że ilość bakterii wystarczająca do rozwoju zakażenia będzie bardzo niewielka, co ma szczególne znaczenie w kontekście bezpieczeństwa żywności właśnie. Drobnoustroje te potencjalnie mogą również wykazywać cechy oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Do innego rodzaju obaw związanych z niekontrolowanym, nadmiernym namnażaniem się drobnoustrojów chorobotwórczych należą krzyżowe skażenia innych rodzajów żywności i wody poprzez kontakt z żywnością pochodzenia zwierzęcego. Ma to szczególne znaczenie w kontekście drobnoustrojów kałowych oraz innych patogenów jelitowych, a więc tych o ściśle odzwierzęcym pochodzeniu. Ich dostawanie się do żywności najczęściej ma związek z zagadnieniami dotyczącymi utylizacją mięsa lub obornika pochodzącego od zwierząt konsumpcyjnych, jak również prowadzeniem nadzoru nad rozwojem i rozprzestrzenianiem się chorób przenoszonych przez żywność oraz wprowadzaniem w gospodarstwach programów bezpieczeństwa.

Key words: *Official control, microbiological safety, food of animal origin, traceability*

Summary:

The safety of meat has been at the forefront of societal concerns in recent years, and indications exist that to meat safety will continue in the future. Major meat safety issues and related challenges include the need to control traditional as well as „new”, „emerging” or „evolving” pathogenic microorganisms, which may be of increased virulence and low infectious doses, or of resistance to antibiotics. Other microbial pathogen related concerns include cross-contamination of other food and water with enteric pathogens of animal origin, meat animal manure treatment and disposal issues, foodborne illness surveillance and potential use of food safety programs at the farm.

Wprowadzenie

Bezpieczeństwo żywności pochodzenia zwierzęcego w ostatnich latach znajduje się w czołówce aktualnych problemów społecznych. Istnieją przesłanki by sądzić, że temat bezpieczeństwa żywności pochodzenia zwierzęcego będzie pozostawał aktualny również w przyszłości. Główne problemy związane z bezpieczeństwem żywności pochodzenia zwierzęcego i związane z nimi wyzwania obejmują potrzebę kontroli zarówno tradycyjnych jak również nowych, pojawiających się i rozwijających się drobnoustrojów patogennych, które mogą cechować się zwiększoną patogennością, powodując tym samym, że ilość bakterii wystarczająca do rozwoju zakażenia będzie bardzo niewielka, co ma szczególne znaczenie w kontekście bezpieczeństwa żywności

właśnie. Drobnoustroje te potencjalnie mogą również wykazywać cechy oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Do innego rodzaju obaw związanych z niekontrolowanym, nadmiernym namnażaniem się drobnoustrojów chorobotwórczych należą krzyżowe skażenia innych rodzajów żywności i wody poprzez kontakt z żywnością pochodzenia zwierzęcego. Ma to szczególne znaczenie w kontekście drobnoustrojów kałowych oraz innych patogenów jelitowych, a więc tych o ściśle odzwierzęcym pochodzeniu. Ich dostawanie się do żywności najczęściej ma związek z zagadnieniami dotyczącymi utylizacją mięsa lub obornika pochodzącego od zwierząt konsumpcyjnych, jak również prowadzeniem nadzoru nad rozwojem i rozprzestrzenianiem się chorób przenoszonych przez żywność oraz wprowadzaniem w gospodarstwach programów bezpieczeństwa.

Przeciwnowotworowe leki pochodzenia roślinnego

Anti-Cancer Medicines Of Plant Origin

Justyna Szaforska

Departament Rejestracji i Badań Klinicznych Produktów Leczniczych Weterynaryjnych

Słowa kluczowe: apoptoza, angiogeneza, cykl komórkowy, roślinne leki przeciwnowotworowe

Streszczenie:

Nowotwory są drugą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, dlatego poszukiwanie nowych substancji do walki z nowotworami jest celem ośrodków naukowych i firm farmaceutycznych na całym świecie. Bardzo ważnym źródłem substancji leczniczych są rośliny, które od wieków były wykorzystywane w celach medycznych. W wielu krajach trwają szeroko zakrojone poszukiwania nowych substancji czynnych o działaniu przeciwnowotworowym. Szereg obecnie stosowanych leków przeciwnowotworowych jest pochodzenia roślinnego, a kolejne związki wyizolowane z roślin są na etapie badań klinicznych. Ze względu na mechanizm działania znane obecnie środki przeciwnowotworowe można podzielić na 4 grupy: leki zaburzające proces mitozy, leki o działaniu przeciwutleniającym, inhibitory czynników modyfikujących DNA oraz leki hamujące angiogenezę.

Key words: apoptosis, angiogenesis, cell cycle, plant anticancer drugs

Summary:

Today, cancer is the second leading cause of death in the world which is why the search for new substances to combat cancer is the main goal of numerous research laboratories and pharmaceutical companies all over the world. A very important source of active substances are plants which have always been used in traditional medicine to cure all kinds of health problems. It is no wonder that many countries initiated the search for new anticancer substances in the kingdom of plants. A number of already registered anticancer drugs are of plant origin and new substances isolated from plants are at the stage of clinical trials. According to their mechanisms of action the anticancer drugs can be divided into 4 groups: substances interfering with the process of mitosis, antioxidant agents, inhibitors of DNA modifying agents, and angiogenesis inhibiting agents.

Wprowadzenie

Człowiek od zawsze wykorzystywał rośliny na własne potrzeby, w tym w celach leczniczych. Pierwsze wzmianki o leczeniu guzów substancjami pochodzenia roślinnego pochodzą z pracy *De Materia Medica* greckiego lekarza, farmakologa i botanika Dioskurydesa [1, 2]. Pełny opis roślin, które stosowano już w starożytności i średniowieczu w walce z nowotworami można znaleźć w *Kanonie Medycyny* Awicenny. Fitoterapia była stosowana już ponad cztery tysiące lat temu przez Chińczyków oraz Sumarów, ale to Egipcjanie spowodowali jej największy rozwój i postęp. W ostatnich latach pojawił się olbrzymi postęp w zakresie poszukiwań substancji czynnych pochodzenia roślinnego. Naukowcy poznali strukturę chemiczną i związaną z nią aktywność farmakologiczną. Głównie są to metabolity wtórne roślin, których prawdopodobnym celem jest ochrona gatunku przed środowiskowymi zagrożeniami. Nowotwory są drugą najczęstszą przyczyną śmierci na świecie. W Polsce nowotwory złośliwe powodują blisko 27% wszystkich zgonów u mężczyzn oraz 23% zgonów u kobiet. Wykrywa się 350 nowotworów złośliwych na każde 100 tysięcy mężczyzn i około 300

na każde 100 tysięcy kobiet rocznie. U mężczyzn najczęściej wykrywalnym nowotworem jest rak oskrzela oraz płuca. Również wzrasta ryzyko zachorowalności na raka prostaty, pęcherza moczowego oraz jelita grubego u mężczyzn. Jednocześnie poziom zachorowalności jest jednym z wyższych w Europie. Natomiast najczęstszymi nowotworami u kobiet są: rak piersi, macicy oraz jajnika. Tradycyjne terapie nowotworowe mogą powodować poważne skutki uboczne. Zadaniem tych konwencjonalnych terapii jest przedłużenie życia pacjenta. Zwalczanie nowotworów jest celem alternatywnych terapii [3,4]. Wzrost zachorowalności ludzi na nowotwory pchnął branżę medyczną i farmaceutyczną w kierunku poszukiwań nowych sposobów do zapobiegania procesom inicjującym kancerogenezę. Wielu naukowców koncentruje się na wykorzystaniu składników diety, aby ograniczyć rozwój i zapadalność na choroby nowotworowe. Taka metoda, nazywana chemioprewencją, opiera się na wykorzystywaniu nietoksycznych substancji pochodzenia naturalnego, obecnych w żywności, do spowolnienia lub nawet zatrzymania i odwrócenia procesu nowotworzenia [5]. Ponad 25% leków stosowanych podczas ostatnich dwudziestu

Rozpoznanie, objawy i leczenie choroby von Willebranda (WwD): przegląd faktów i opinii ekspertów

Diagnosis, Manifestations And Treatment Of Von Willebrand Diseases (Wwd): A Review Of Evidence And Expert Opinion

Prof. dr hab. n. med., dr h. c. Paulin Moszczyński

Tarnowska Szkoła Wyższa w Tarnowie

Słowa kluczowe: liczba płytek krwi, agregacja płytek krwi, czynnik von Willebranda (VWF) czynnik VIII, test wiązania VWF do kolagenu, ristocetyna, desmopresyna, terapia antyfibrynolityczna

Streszczenie:

Chorobę von Willebranda (VWD), najczęstszą dziedziczną skazę krwotoczną, powoduje ilościowy i/lub jakościowy niedobór czynnika von Willebranda (VWR). W ciągu ostatnich 25 lat nasza wiedza o patogenezie, strategii diagnostycznej i leczeniu znacząco wzrosła. VWR jest kompleksem multimetrów białkowych pełniących dwie funkcje: kumuluje się w miejscu uszkodzonego naczynia krwionośnego oraz stabilizuje czynnik VIII, który jest niezbędny w procesach krzepnięcia krwi. Podział VWD wyróżnia typ 1, całkowity niedobór czynnika, typ2 – częściowy niedobór oraz typ 3 będący wynikiem zmian jakościowych VWR, który dzieli się na 4 podtypy. Z powodu złożonych mechanizmów patogenetycznych choroby VWD, aby uzyskać prawidłową diagnozę, konieczne jest wykonanie szeregu testów laboratoryjnych. W łagodnych przypadkach VWD lekiem z wyboru jest desmopresyna, natomiast w groźniejszych, konieczne jest leczenie koncentratami VWF, dożylnymi immunoglobulinami, plazmaforezą, rekombinowanym czynnikiem VIII. U kobiet chorych na VWD dodatkowo włącza się terapię antyfibrynolityczną i/ lub hormonalną. Artykuł przedstawia przegląd piśmiennictwa opartego na dowodach.

Key words: platelet count, platelet aggregation, von Willebrand factor (VWF), factor VIII, VWF collagen binding, ristocetin, desmopressin, antifibrinolytics therapies

Summary:

Von Willebrand disease (VWD) is due to quantitative deficiencies and/or qualitative defects in von Willebrand factor (VWF). It is reportedly the most common inherited bleeding disorder. During the past 25 years, our knowledge concerning the pathogenesis, diagnostic strategies, and treatment of VWD has increased significantly. VWF is a complex multimeric protein with two functions: it forms a bridge between the platelets and areas of vascular damage and it binds to and stabilizes factor VIII, which is necessary for the clotting cascade. VWD is classified into separate types, based on quantitative deficiencies (types 1 - partial deficiency) and 3 (total deficiency) of VWF, or qualitative defects (type 2 VWD), which comprise four subtypes. Because of the heterogeneous mechanisms of VWD, is often required to make many appropriate laboratory tests to get correct diagnosis. Desmopressin is the treatment of choice in mild cases of VWD, whereas more severe cases need treatment with VWF-containing concentrates, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis or recombinant factor VIII. In women suffering from VWD, adjunct therapies include antifibrinolytics and/or hormonal therapies. The paper presents a review of the evidence-based literature

Wprowadzenie

Choroba von Willebranda (VWD) jest najczęstszą wrodzoną osoczkową skazą krwotoczną (12,29). Przyczyną VWD jest niedobór lub dysfunkcja osoczkowego czynnika krzepnięcia krwi, zwanego czynnikiem von Willebranda (von Willebrand Factor – VWF). Występuje w Polsce u 1 na 1000 osób, a więc 1,5–2 razy częściej niż hemofilia.

Ponieważ często objawy VWD są znikome, to tylko część chorych zdaje sobie sprawę, że cierpi na tę chorobę.

Rozpoznanie VWD nastęrcza dużo trudności. Według danych The PharMetrics Plus Database postawienie

właściwej diagnozy trwało od 9 do 24 miesięcy. 25% chorych wymagało kilku wizyt u specjalisty celem stwierdzenia VWD, a 37% pacjentów nie miało wykonanych właściwych testów laboratoryjnych przez 24 miesiące od zgłoszenia się do specjalisty (28).

Etiopatogeneza

Jako choroba dziedziczna, VWD często dotyka kilku członków tej samej rodziny. Znaczenie może mieć grupa krwi (29). Osoby z grupą krwi 0 często mają niższy poziom VWF i FVIII (czynnik VIII krzepnięcia; Factor VIII – FVIII), niż z grupami: A, B oraz AB. Badania w ramach programu GAIT Project 21 wykazały niższy poziom VWF i FVIII w populacji prezentujących genotyp AO i BO niż z AA, BB, i

Pharmacological targeting of AMP-activated protein kinase (AMPK) in obesity and type 2 diabetes (T2D)*

*Farmakologiczna regulacja kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK) w otyłości i cukrzycy typu drugiego (T2D)**

Prof. dr. em. Krzysztof L. Krzystyniak

Université du Québec à Montréal (UQAM), Québec, Canada

Słowa kluczowe: Kinaza białkowa aktywowana AMP (AMPK), aktywatory AMPK, otyłość, cukrzyca typu 2 (T2D), choroby sercowo-metaboliczne, nowotwory.

Streszczenie:

Kinaza białkowa aktywowana AMP (AMPK) jest głównym sensem energii w komórkach. Patologie wielu chorób, jak cukrzyca, zespół metaboliczny, choroby sercowo-metaboliczne, schorzenia neurodegeneracyjne i nowotwory są powiązane z aktywnością AMPK. Farmaceutyki pochodzenia roślinnego i syntetyki aktywujące AMPK mogą być obiecującymi terapeutykami w leczeniu insulinooporności i cukrzycy związanej z otyłością.

Jest wiadomo, że wiele leków przeciwcukrzycowych i/lub przeciwotyłościowych, takich jak metformina, czy liraglutyd, działa poprzez modulowanie ścieżki AMPK, albo na poziomie ośrodkowym, albo obwodowym. Opracowanie nowych aktywatorów AMPK dla celów terapeutycznych jest istotnym wyzwaniem dla sektora farmaceutycznego.

Key words: AMP-activated protein kinase (AMPK), AMPK activators, obesity, type 2 diabetes (T2D), cardiometabolic diseases, cancer

Summary:

AMP-activated protein kinase (AMPK) is a central energy sensor of cells. Pathologies of many diseases, including diabetes, metabolic syndrome, cardiometabolic diseases, neurodegenerative disorders, and cancer, is associated with AMPK activity. Plant-derived and synthetic pharmaceuticals targeting AMPK can be promising therapeutics in treatment of obesity-related insulin resistance and diabetes. Numerous anti-obesity and/or antidiabetic agents, such as metformin and liraglutide, are known to induce their effects through a modulation of AMPK pathway, either at central or at peripheral levels. The design of new AMPK activators for therapeutic applications is a challenging task for pharmaceutical sector.

Abbreviations:

ACC: acetyl-CoA carboxylase,
AICAR: 5 -aminoimidazole-4- carboxamide ribonucleoside;
AMP: adenosine monophosphate,
AMPK: AMP-activated protein kinase,
ATP: adenosine triphosphate,
BAT: brown adipose tissue,
CaMKIV: calcium/calmodulin-dependent protein kinase type IV,
CVD: cardiovascular diseases,
DHA: docosahexaenoic acid,
EPA: eicosapentaenoic acid,
ETC: electron transport chain,
GDM: gestational diabetes mellitus,
G3PDH: glycerol 3-phosphate dehydrogenase,
HFD: high-fat diet,
HFHC: high-fat-high-sucrose,
IWAT: inguinal white adipose tissue,
LDLR: low-density lipoprotein receptor,
LPS: lipopolysaccharide,

LKB1: liver kinase B1,
MAPK: mitogen-activated protein kinase,
MI: myocardial infarction,
mtDNA: mitochondrial DNA,
mTORC1 mechanistic target of rapamycin complex 1,
NALFD: non-alcoholic fatty liver disease,
NEFA: non-esterified fatty acids,
NOS: nitric oxide synthase,
PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ ,
PUFA: polyunsaturated fatty acids,
SREBP: sterol regulatory element binding protein,
Sirt 1: sirtuin 1,
TCA: tricarboxylic acid,
T2D: type 2 diabetes,
TNF- α : tumor-necrosis factor-alpha,
TXNIP: thioredoxin-interacting protein,
UCP1: (mitochondrial) uncoupling protein 1,
WADA: world anti-doping agency,
WAT: white adipose tissue.

Wytyczne EFSA/ECHA dotyczące identyfikacji substancji zaburzających gospodarkę hormonalną

EFSA / ECHA Guidelines On The Identification Of Endocrine Disrupters

Iwona Wiśniewska¹, Barbara Jaworska-Łuczak²

¹Departament Informacji o Produktach Biobójczych oraz Wyrobach Poddanych Działaniu Produktów Biobójczych, ²Wiceprezes ds. Produktów Biobójczych

Słowa kluczowe: substancje zaburzające gospodarkę hormonalną, Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), Europejska Agencja ds. Chemikaliów (ECHA), wytyczne, identyfikacja i naukowe kryteria oceny substancji zaburzających gospodarkę hormonalną, produkty biobójcze, środki ochrony roślin

Streszczenie:

W artykule przedstawiono zagadnienia związane z substancjami zaburzającymi gospodarkę hormonalną oraz prace Komisji Europejskiej i agencji unijnych w tym zakresie. Omówiono nowe wytyczne ułatwiające identyfikację substancji zaburzających gospodarkę hormonalną i ich ocenę zgodnie z kryteriami ustanowionymi w rozporządzeniach unijnych dotyczących produktów biobójczych i środków ochrony roślin.

Key words: endocrine disruptors (ED), European Food Safety Agency (EFSA), European Chemicals Agency (ECHA), guideline, identification and scientific criteria for ED assessment, biocidal products, plant protection products

Summary:

This article presents issues related to endocrine disruptors and the work of the European Commission and EU agencies in this area. New guideline for the identification of endocrine disruptors and their assessment in accordance with the criteria established in EU regulations for biocidal products and plant protection products has been discussed.

Wstęp

Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) i Europejska Agencja ds. Chemikaliów (ECHA) opublikowały 7 czerwca 2018 roku wspólne wytyczne dotyczące metod identyfikacji substancji o właściwościach zaburzających gospodarkę hormonalną obecnych w produktach biobójczych i środkach ochrony roślin [1]. Wytyczne te zostały opracowane na zlecenie Komisji Europejskiej i mają na celu zapewnienie, że kryteria dotyczące oceny substancji zaburzających gospodarkę hormonalną przyjęte przez UE Rozporządzeniami Komisji nr 2017/2100 [2] i 2018/605 [3] będą konsekwentnie stosowane przy ocenie produktów biobójczych i środków ochrony roślin w UE. Wytyczne opracowano przy wsparciu Wspólnego Centrum Badawczego (Joint Research Centre – JRC). Projekt wytycznych był konsultowany ze stronami zainteresowanymi oraz ekspertami w zakresie zaburzeń hormonalnych.

Substancje zaburzające gospodarkę hormonalną

Substancje hormonalnie czynne (EAS – *Endocrine Active Substances*) są to substancje chemiczne, które mogą wchodzić w interakcje lub zakłócać nor-

malne funkcjonowanie układu hormonalnego. Oddziaływanie na układ hormonalny nie stanowi samo w sobie zagrożenia (eko)toksykologicznego i niekoniecznie musi prowadzić do wystąpienia efektu szkodliwego. Układ hormonalny może dostosowywać się do tych bodźców na zasadzie odpowiedzi adaptacyjnej. Jednakże oddziaływanie takie może prowadzić do efektów niepożądanych i powodować zaburzenie równowagi w funkcjonowaniu układu hormonalnego, a w efekcie być przyczyną wielu chorób, takich jak cukrzyca, otyłość, niepłodność i niektóre rodzaje nowotworów. W takim przypadku substancje te nazywane są substancjami zaburzającymi gospodarkę hormonalną (ED - *Endocrine Disruptors*). Według definicji WHO [4] *substancja zaburzająca gospodarkę hormonalną jest to jakakolwiek substancja lub mieszanina substancji egzogennych, która zmienia funkcjonowanie układu hormonalnego i wywołuje tym samym niekorzystne skutki dla zdrowia w nieuszkodzonym organizmie, u jego potomstwa lub w jego (sub)populacjach*. Termin ten po raz pierwszy został użyty w publikacji naukowej w 1993 roku [5], w której przedstawiono szkodliwe efekty zaobserwowane u dziko żyjących zwierząt lądowych i wodnych związane z zaburze-