

dr Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

LEKI BIOPODOBNE – SZANSA CZY ZAGROŻENIE?

Leki biologiczne to jedna z najszybciej rozwijających się dziedzin technologii medycznych. Ich znaczenie na rynku farmaceutycznym błyskawicznie wzrasta. Wartość rynku leków biologicznych i biopodobnych w 2012 r. wyniosła 3,2 mld zł [1], a z 60 programów terapeutycznych refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) aż 37 uwzględnia tę grupę leków (dane z marca 2014 r.) [2].

Trudno wyobrazić sobie dzisiaj takie dziedziny, jak onkologia, onkohematologia, reumatologia, gastroenterologia czy dermatologia, bez możliwości stosowania leków biologicznych. Badania nad działaniem tej grupy leków stanowią więc istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Dokładniejsze poznanie mechanizmów działania tych preparatów (szczególnie przeciwciał monoklonalnych) z pewnością przyczyni się do bardziej skutecznego i bezpiecznego ich stosowania w praktyce klinicznej, z korzyścią dla pacjentów.

Początkowo za leki biologiczne uznawano preparaty pochodzenia roślinnego (alkaloidy, rozmaite wyciągi) oraz zwierzęcego (wyciągi z narządów, na przykład z trzustki i tarczycy). Obecnie określenie „leki biologiczne” oznacza złożone produkty lecznicze wytwarzane przez komórki żywych organizmów przy zastosowaniu metod biotechnologicznych i inżynierii genetycznej, czyli pod kontrolą człowieka. Innymi słowy, lekiem biologicznym nazywamy preparat zawierający co najmniej jedną substancję czynną wytwarzaną przez żywy organizm lub pochodzącą z takiego organizmu [3–14].

Ze względu na budowę cząsteczkową leki te dzieli się na trzy grupy: przeciwciała monoklonalne (np. trastuzumab), białka fuzyjne (np. alefacept, etanercept) oraz rekombinowane ludzkie cytokiny (np. interferony, czynniki wzrostu) [15–17]. Można je także podzielić na leki referencyjne i biopodobne. Te pierwsze to grupa innowacyjnych preparatów chronionych prawem patentowym. Z kolei lekami biopodobnymi nazywane są produkty podobne do leków referencyjnych, które w ustawie Prawo farmaceutyczne określa się jako: „biologiczne produkty lecznicze, które są podobne do referencyjnego produktu

leczniczego” [14, 17]. Istnienie tej grupy produktów leczniczych związane jest z wygaszaniem ochrony patentowej oryginalnych biologicznych produktów leczniczych. Wygaszenie mocy patentu następuje po co najmniej 10 latach od wprowadzenia na rynek chronionego produktu [14].

Na 37 programów lekowych ogłoszonych w obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia, 34 dotyczą biologicznych produktów leczniczych, a 13 z nich to przeciwciała monoklonalne [2, 18, 19]. Na podstawie prognoz firm oraz po uwzględnieniu zakładanych wydatków na finansowanie programów lekowych i chemioterapii szacuje się, że w latach 2013–2015 rynek leków biologicznych będzie wzrastać średnio w tempie ok. 10% rocznie. W tym wzroście wyrażną rolę odegrają leki biopodobne, gdyż patenty wielu czołowych leków biologicznych, które zostały umieszczone w programach lekowych, uległy lub niebawem ulegną wygaszeniu (rytuksymab – 2013 r., cetuksymab, trastuzumab – 2014 r., etanercept – 2015 r., darbepoetyna – 2016 r., adalimumab – 2018 r.) [1, 4]. Od września 2013 r. dostępne jest pierwsze biopodobne przeciwciało monoklonalne – infliksymab (zapisany w czterech programach lekowych). Uwolnienie rynku z patentów nie musi się jednak wiązać z pozytywnymi przemianami – pojawiają się obawy o stosowanie w praktyce klinicznej biopodobnych produktów leczniczych i ekstrapolację wskazań [18, 20–22].

Unia Europejska ma pionierskie zadanie stworzenia zasad regulujących rynek leków biopodobnych. Tę aktywność stymuluje unijne prawo, które przewiduje krótszą ochronę patentową oryginalnych leków biologicznych niż na przykład w Stanach Zjednoczonych.

W marcu 2013 r. toczyły się prace nad 73 przeciwciałami monoklonalnymi. W przypadku tylko jednej substancji czynnej – trastuzumabu – nad uzyskaniem biopodobnego produktu leczniczego pracuje ponad 20 firm.

Tabela 1. Podstawowe różnice pomiędzy uzyskiwaniem biopodobnych produktów leczniczych a generycznych odpowiedników leków chemicznych [1, 5, 8, 12, 15, 20, 23–27]

	Leki generyczne	Leki biopodobne
Synteza	chemiczna	produkcja oparta na żywych komórkach i mikroorganizmach zmienionych genetycznie tak, by produkowały daną cząsteczkę, wymaga ścisłej kontroli warunków środowiska (temperatury, pH, poziomu pCO ₂)
Oczyszczenie produktu	chemiczne	skomplikowany proces podlegający walidacji i ocenie, czy nie doszło do zmian w finalnym produkcie, wrażliwym na transformacje środowiska zewnętrznego
Stabilność substancji czynnej	wysoka	znacznie niższa niż w przypadku chemicznych produktów leczniczych, zależy ona od struktury przestrzennej cząsteczki
Jednolitość strukturalna substancji	tak	nie – leki biologiczne są mieszaniną białek różniących się modyfikacjami
Podobieństwo do referencyjnego produktu leczniczego	wysokie – to ta sama cząsteczka	produkt jest podobny do referencyjnego produktu leczniczego, produkt musi wykazać podobieństwo pod względem fizykochemicznym, biologicznym i klinicznym
Immunogenność	niski potencjał	wysoki potencjał
Badania wykonywane przed dopuszczeniem do obrotu	badania biorównoważności, nie dotyczą one produktów podawanych dożylnie	ocena jakości, bezpieczeństwa, skuteczności na podstawie badań <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> ; w przypadku przeciwciał monoklonalnych należy przeprowadzić badania farmakokinetyczne w każdym ze sposobów podania (dożylny lub podskórny)
Średni czas powstania nowego produktu generycznego lub podobnego do referencyjnego produktu leczniczego	ok. 3 lat	6–9 lat
Występowanie modyfikacji potranslacyjnych	nie dotyczy	tak – jest różna: utlenianie, deaminacja, glikozylacja; modyfikacje zależą od linii, która je produkuje

Lista nowych leków nie jest zamknięta. Wiele firm podejmuje starania o zarejestrowanie własnego leku biopodobnego. W marcu 2013 r. toczyły się prace nad 73 przeciwciałami monoklonalnymi. W przypadku tylko jednej substancji czynnej – trastuzumabu – nad uzyskaniem biopodobnego produktu leczniczego pracuje ponad 20 firm [9].

Stworzenie wartościowego leczniczego produktu biopodobnego nie jest jednak proste. Uzyskana substancja jest jedynie podobna do referencyjnego produktu leczniczego i nigdy nie będzie jego wierną kopią, tak jak ma to miejsce w przypadku chemicznych, generycznych cząsteczek. Podstawowe różnice pomiędzy lekami chemicznymi i biologicznymi przedstawiono w tabeli 1.

Leki biopodobne są jedynie zbliżone do referencyjnego oryginału, dlatego zachodzą uzasadnione obawy co do ich bezpieczeństwa oraz skuteczności. Z tego powodu preparaty te należą do grupy objętej specjalnym nadzorem, zgodnie z dyrektywą nr 2010/84/UE Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej [23]. Obawy dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności wynikają głównie ze zmian wprowadzanych podczas produkcji tych preparatów. Zmiany te, niekiedy wdrażane już na początku produkcji, mogą być fundamentalne – dotyczą linii komórek produkujących dany lek (na przykład zamiast *Escherichia coli* – komórki drożdży). Należy również zwrócić uwagę, że produkty biologiczne, w skład których wchodzi prze-

ciwiała, niosą ryzyko rozwoju wielu działań niepożądanych, na przykład niewydolności nerek [25], bólów głowy, gorączki i dreszczy [25, 28–30]. Efekty te to rezultat powstawania agregatów przeciwciał. Tworzą się one, gdy do produkcji używane są stężone roztwory białek.

Różnice pomiędzy lekiem referencyjnym i biopodobnym uwidocznili w swoich badaniach Xie i wsp., którzy porównali oryginalny trastuzumab z biopodobnym. W analizie spektroskopii masowej zaobserwowali, że biopodobne przeciwciało monoklonalne było o 64 Da lżejsze oraz miało dwie zmiany w sekwencji aminokwasowej [22, 31, 32]. Taka sytuacja jest wyzwaniem dla prawa unijnego, które wymaga jednakowej sekwencji aminokwasowej. Nie wyklucza to jednak występowania różnic na poziomie glikozylacji cząsteczki leku.

Kolejne wątpliwości dotyczą dość oczywistego faktu – biologiczne produkty lecznicze są białkami, tak więc istnieje prawdopodobieństwo odpowiedzi układu immunologicznego pacjenta na leczenie danym preparatem (immunogenność). Może to wpłynąć na obniżenie skuteczności preparatu, a w skrajnych przypadkach doprowadzić do komplikacji zagrażających życiu [20, 26, 33]. Do czynników warunkujących rozwój immunogenności należą: czynniki strukturalne substancji czynnej (sekwencja aminokwasowa, glikozylacja), zanieczyszczenia, pozostałość produktu leczniczego, czas leczenia, droga podania,

dawka oraz indywidualne cechy pacjenta [26]. Warto zauważyć, że nawet jeśli immunogenność produktu referencyjnego została oceniona w trakcie badań klinicznych, to efekt działania samego leku biopodobnego nie jest znany [30]. W celu określenia skali nasilenia zjawiska immunogenności leków biopodobnych podejmowane są badania kliniczne porównujące biopodobny produkt leczniczy z referencyjnym. W wielu przypadkach rozwój immunogenności może być bezobjawowy – chociażby podczas przyjmowania insuliny [28]. Podawanie endogennego białka może się niekiedy przyczynić do rozwoju choroby autoimmunologicznej – rezultatu odpowiedzi organizmu pacjenta na własne białko. Jako przykład może posłużyć biopodobny produkt z erytropoetyną, którego podawanie spowodowało rozwój przeciwciał skierowanych nie tylko przeciw lekowi biologicznemu, lecz także wobec białek pacjenta. W opisywanym przypadku podawanie leku doprowadziło u pacjenta do rozwoju wybiórczej aplazji czerwonych krwinek [20].

Sposób przechowywania i środowisko, w którym trzymane są leki biologiczne, nie pozostają bez wpływu na możliwość pojawienia się przeciwciał skierowanych na preparat. Wysoka temperatura, a nawet postać leku – na przykład roztwór – warunkują powstawanie wyższych mian przeciwciał neutralizujących środek [26]. Prowadzone badania kliniczne nad produktami biopodobnymi skupiają się między innymi na ocenie immunogenności, która polega na ustaleniu miana przeciwciał skierowanych na substancję leczniczą oraz sprawdzeniu, czy nie neutralizują one działania leku.

Zamiana leku referencyjnego na biopodobny (i odwrotnie) zawsze jest decyzją terapeutyczną i musi być podjęta na podstawie kryteriów zarówno zależnych od pacjenta, jak i od leku.

Na immunogenność może mieć wpływ substancja pomocnicza. Zaobserwowano to w przypadku epoetyny zeta, dla której zamieniono ludzkie albuminy surowicy krwi na polisorbata 80. Po zamianie stwierdzono obecność hormonu endogennego oraz przeciwciał neutralizujących rekombinowane białko. Odpowiedź immunologiczna pacjentów doprowadziła do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek [20].

Podawanie leków biopodobnych nie zawsze wywołuje problemy, które mogą doprowadzić – jak zostało wykazane powyżej – nawet do wstrzymania badania klinicznego. Za przykład może posłużyć ocena przeciwciała PF-05280014, produktu leczniczego biopodobnego do trastuzumabu. Pomimo dwóch przypadków, w których stwierdzono pojawienie się przeciwciał skierowanych na lek, nie zaobserwowano przeciwciał neutralizujących [32].

Obawy o wzrost ryzyka immunogenności mogą się pojawić, gdy lek biologiczny stosuje się wymiennie z referencyjnym produktem leczniczym. Uwagi od tego problemu nie powinny odwracać nawet pozytywne wyniki badania klinicznego nad skutecznością i bezpieczeństwem – przykład wymiennego stosowania produktu re-



ferencyjnego i biopodobnego infliksymabu. W badaniu tym zamiana była dokonywana w sposób kontrolowany i monitorowany [6]. Obawy mogą się pojawić, gdy pacjent w niekontrolowany sposób będzie poddawany leczeniu raz lekiem referencyjnym, a raz biopodobnym. Sytuacja ta jest wysoce prawdopodobna – umożliwiają to zapisy w ustawie refundacyjnej, w której brakuje rozróżnienia leków biologicznych na referencyjne i biopodobne [33]. Inne nieścisłości prawne również umożliwiają niekontrolowane i wymienne podawanie chorym tych produktów.

Należy pamiętać także o zjawisku zmienności, z jakim możemy się spotkać, stosując leki biologiczne. Argument ten jest często podnoszony, gdy mówimy o problemie zmienności leków biologicznych i biopodobnych. Należy podkreślić, że zmienność jest cechą cząsteczek, które powstają w procesach przeprowadzanych przez żywe organizmy, natomiast różnice pomiędzy lekiem biologicznym i biopodobnym wynikają z odmiennych uwarunkowań i mogą mieć znaczenie dla oceny efektu klinicznego tych leków [34].

STOSOWANIE LEKÓW BIOPODOBNYCH W POLSCE I NADZÓR NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII

Polskie przepisy prawne regulujące wydawanie leków uzyskiwanych metodami biotechnologicznymi nie różnią się od tych, które opisują zasady dla leków chemicznych – generycznych produktów leczniczych i ich produktów referencyjnych [33]. Właściwe opisanie recepty jest istotne, ponieważ decyzję o refundacji produktu leczniczego podejmuje się na podstawie rekomendacji prezesa Agencji Technologii Medycznych. Refundowany odpowiednik nie wymaga klinicznej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w danym wskazaniu [21, 33]. Dlatego też nie weryfikuje się profilu bezpieczeństwa leków biopodobnych. Kolejną kwestią, która każe zadać pytanie o bezpieczeństwo chorych, to idea ekstrapolacji wskazań. Rozszerza ona wskazanie do podania produktu biopodobnego, pomimo braku badań klinicznych w danym wskazaniu. W konsekwencji nieprzebadany lek może w procesie rejestracji dostać odpowiednie wskazanie, nawet jeśli nie stoją za tym argumenty oparte na badaniach klinicznych. Za przykład niech posłużą kontrowersje związane z CT-P13, pierwszym biopodobnym przeciwciałem monoklonalnym infliksymabu. Zastrzeżenia budzi fakt, że bezpieczeństwo substancji, będące jednym z podstawowych parametrów ekstrapolacji, oceniono podczas badań nad reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). W chorobie tej infliksymab podaje się wraz z immunosupresyjnym metotreksatem, co skutkuje obniżeniem poziomu immunogenności [16]. Świat nie pozostał obojętny na takie kontrowersyjne przypadki – na przykład *Health Canada* wymaga w każdym ze wskazań produktu referencyjnego oceny równoważności dla leków biopodobnych [24].

Warto zwrócić uwagę, że wprowadzone zasady i regulacje prawne stymulują wzrost poziomu świadomości szans i zagrożeń związanych z lekami biologicznymi. Zmiany te można zaobserwować zarówno u osób wykonujących zawody medyczne, jak i w środowisku samych pa-

cjentów. Kształtująca się świadomość dotyczy w równym stopniu leków referencyjnych i biopodobnych.

Pomimo pozytywnych zmian i dokładniejszych regulacji prawnych dostęp do danych klinicznych o lekach biopodobnych przed ich rejestracją jest ograniczony. Oznacza to, że należy stale gromadzić dane związane z bezpieczeństwem tych leków po ich dopuszczeniu do obrotu. Trudno także jednoznacznie określić, ile danych, a także jakiego typu informacje trzeba zbierać – zależy to od specyfiki produktu i zawsze odnosi się do konkretnego przypadku.

Zamiana leku referencyjnego na biopodobny (i odwrotnie) zawsze jest decyzją terapeutyczną i musi być podjęta na podstawie kryteriów zarówno zależnych od pacjenta, jak i od leku. Nie należy zapominać, że w przypadku porównywalnej skuteczności mogą występować różnice w profilu bezpieczeństwa oraz rodzaju i uporczywości potencjalnych działań niepożądanych.

PIŚMIENNICTWO

1. PMR. Biological and biosimilar drug market in Poland on a growth path; dostępne na: <http://www.pmrpublications.com/downloads/1168/biological-and-biosimilar-drug-market-in-poland-on-a-growth-path/done>.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.; dostępne na: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240>.
3. Abraham J. Introduction and commentary: paving the way for biosimilars in oncology. *Semin Oncol* 2013; 40 (supl. 1): 1-4.
4. Abraham J. Developing oncology biosimilars: an essential approach for the future. *Semin Oncol* 2013; 40 (supl. 1): 5-524.
5. Beck A, Sanglier-Cianféran S, Van Dorsselaer A. Biosimilar, bio-better, and next generation antibody characterization by mass spectrometry. *Anal Chem* 2012; 84: 4637-4646.
6. Celltrion. Open-label extension of PLANETRA (additional one year), crossover study result support Remsima's interchangeability with its original reference drug. http://www.celltrion.com/en/company/notice_view.asp?id=421&code=ennews&intNowPage=1&menu_num=&align_year=all (2014.03.07).
7. Chow SH. Scientific considerations for assessing biosimilar products. *Statist Med* 2013; 32: 370-381.
8. Czech M, Jasiński Z, Zięba P. Polityka lekowa w zakresie leków biologicznych i biopodobnych. Od specyfiki cząsteczki do sytuacji rynkowej – analiza w wybranych krajach Unii Europejskiej. *Nowiny Lekarskie* 2013; 82: 277-287.
9. Dalgaard K, Evers M, Santos da Silva J. Biosimilars seven years on: Where are we and what's next? *McKinsey&Company* 2013.
10. Demeule B, Gurny R, Arvinte T. Where disease pathogenesis meets protein formulation: renal deposition of immunoglobulin aggregates. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 62: 121-130.
11. Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA). List of medicinal products under additional monitoring. Inspections & Human Medicines Pharmacovigilance. 26 lutego 2014. EMA/245297/2013 Rev.9 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf (2014.04.10).
12. Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA). Questions and answers on generic medicines. EMA/393905/2006.
13. Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA).: European public assessment reports. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fflandin%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspense

- d&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit.
14. Europejska Agencja Leków (EMA). Pytania i odpowiedzi na temat leków biopodobnych (podobnych biologicznych produktów leczniczych). EMA/837805/2011.
 15. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI). Biosimilars applications under review by EMA – 2013 Q4. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-applications-under-review-by-EMA-2013-Q4> (2014.04.10).
 16. Haag-Weber M, Eckardt KU, Hörl WH, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin- α (HX575) in non-dialysis patients with renal anemia: a multicenter, randomized, double-blind study. *Clin Nephrol* 2012; 77: 8-17.
 17. Huryń A. Rola leków biologicznych w dermatologii. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* 2007; 53: 8-13.
 18. Lee H. Is Extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *The AAPS Journal* 2014; 16: 22-26.
 19. Minister Zdrowia. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie recept lekarskich. *Dz.U.* 2012 poz. 260.
 20. Moorkoth S. Indigence for robust pharmacovigilance in biosimilars: a review. *Elixir Pharmacy* 2013; 56: 13460-13464.
 21. Neumann D. Leki biopodobne w aspekcie optymalizacji wydatków na ochronę zdrowia. *Farmacja Współczesna* 2013; 6: 80-88.
 22. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111-5117.
 23. Parlament Europejski i Rada Europejska. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *L* 348/74.
 24. Russell AS, Ahluwalia R, Barnabe C, et al. Subsequent entry biologics/biosimilars: a viewpoint from Canada. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1289-1292.
 25. Ryan ME, Webster ML, Statler JD. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35: 23-31.
 26. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 457-462.
 27. Zhang Z, Pan H, Chen X. Mass spectrometry for structural characterization of therapeutic antibodies. *Mass Spectrom Rev* 2009; 28: 147-176.
 28. Schellekens H. Biosimilars: the long and winding road to clinical equivalence. *Hosp Pharm Eur*, 2009; 47, <http://www.hospital-pharmacyeurope.com/featured-articles/biosimilars-long-and-winding-road-clinical-equivalence>.
 29. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Leki dodatkowo monitorowane. http://www.urpl.gov.pl/system/files/Komunikat_dodatkowe_monitorowanie_wersja_polska.pdf.
 30. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. *Dz.U.* 2001 Nr 126 poz. 1381. Tekst ujednolicony o *Dz.U.* z 2013 r. poz. 1245.
 31. Xie H, Charkraborty A, Ahn J, et al. Rapid comparison of a candidate biosimilar to an innovator monoclonal antibody with advanced liquid chromatography and mass spectrometry technologies. *MAbs* 2010; 2: 379-394.
 32. Yin D, Cai CH, Tylor CT. Immunogenicity assessment of PF-05280014, a potential biosimilar to trastuzumab, in healthy subjects (REFLECTIONS B327-01). Abstract 853.
 33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* z 2011 r. Nr 122 poz. 696.
 34. Woroń J, Kocił I. Leki biopodobne: szansa czy zagrożenie? *Pol Merk Lek* 2014; 37: 311-315.