

Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 11 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 11
2006**

Wrocław 2006

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Redakcja naukowa
Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Jan Meler

PTFarm. Oddział Wrocławski

Copyright by PTFarm Oddział Wrocławski

ISSN 1509-5517

Nakład: 1200 egz.

Wydawca:
PTFarm Oddział Wrocławski

Realizacja wydania na zlecenie PTFarm:
BWR Opal - Marek Borowski, Robert Niewiadomski
53-601 Wrocław
ul. Tęczowa 83
tel. +48 71 750 30 64,
tel./fax +48 71 34 284 15,
tel. kom. 0 501 403 272,
0 501 151 684

Wrocławski Oddział
Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Misja w zawodzie aptekarza

Powszechnie uważa się, że od osób wykonujących zawody medyczne powinno wymagać się powołania oraz poczucia misji. Warto się, więc zastanowić czy także w aptekarstwie, będącym przecież zawodem medycznym, możliwe jest wyodrębnienie elementów misji, i czy na początku XXI wieku można jeszcze mówić o misji i posłannictwie w zawodzie aptekarza. Tak postawiony problem wymaga ustalenia, co rozumiemy pod tymi pojęciami. Słownik języka polskiego podaje następujące definicje:

Zawód - *umiejętność wykonywania pracy w danej dziedzinie, fachowe stale wykonywanie jakiejś pracy w celach zarobkowych*

Misja - *odpowiedzialne zadanie do spełnienia, ważne zalecenie do spełnienia, posłannictwo.*

Posłannictwo - *wzniosłe zadanie, misja do spełnienia.*

Powołanie - *skłonność, zdolność zamyślanie do czegoś; czyjeś przeświadczenie o tym, że pewien zawód, droga życiowa są dla danej osoby najwłaściwsze.*

Aptekarstwo posiada niewątpliwie cechy zawodu gdyż wymaga umiejętności i opiera się na fachowym wykonywaniu pewnych czynności w celach zarobkowych. Jednak przedmiotem obrotu w aptece jest specyficzny produkt, jakim jest lek, służący poprawie jakości życia pacjenta. O czym mówi też art. 7 Kodeksu Etyki Aptekarza:

„Art. 7. Aptekarz w swej praktyce zawodowej uwzględnia fakt, że środki farmaceutyczne i materiały medyczne stanowią niezbędny element opieki zdrowotnej i nie mogą być traktowane jak zwykły przedmiot obrotu handlowego”

Misją aptekarzy jest służenie człowiekowi, a przede wszystkim jego zdrowiu w oparciu o swoją wiedzę i umiejętności. Działanie to powinna cechować bezinteresowność. Tak rozumiana rola farmaceuty nie jest zasługą ostatnich dziesięcioleci, należy uświadomić sobie, że nauki farmaceutyczne i aptekarstwo są głęboko zakorzenione w historii. To właśnie na przestrzeni wieków kształtował się obraz farmaceuty oraz roli, jaką pełni on także w dzisiejszej rzeczywistości.

„[...] Moje polecenia będą wydawać na użytek i korzyść chorych, według najlepszej możliwości i osadu, będę ich strzec przed wszystkim, co mogłoby im zaszkodzić i skrzywdzić [...]”

„[...]Także nikomu nie podam śmiertelnego środka, także nawet, gdy będę o to proszony i nikomu nie będę przy tym doradzał [...]”

„[...] Do wszystkich domów, do których wejdę, wejdę dla pożytku chorego, wolny od wszelkiej nieprawości i wszelkiego występku [...]”

Są to fragmenty „przysięgi Hipokratesa” (400-300p.n.e.), który uznawany jest za ojca

nauk medycznych i twórcę m.in. zasad receptury i sposobów przygotowania leków. Można też powiedzieć, że określił on podstawowe zadanie zawodów medycznych, w tym aptekarstwa, jakim jest troska o zdrowie i życie pojedynczego człowieka, a także społeczeństwa.

W 1231 roku edykt medyczny Fryderyka II „oddzielił” medycynę od farmacji oraz zakazał handlowej współpracy lekarza i aptekarza. Pochodząca z tego samego wieku „przysięga bazylejska” (1271r) zakazywała natomiast aptekarzom wydawania leków bez recepty oraz nakazywała zachowywanie respektu w stosunku do lekarzy. Od aptekarzy wymagano także wyznania chrześcijańskiego, które było podstawą zasad etycznych ówczesnego czasu. Jak widać, więc od najdawniejszych czasów od aptekarzy wymagano uczciwości, nienagannyh zasad moralnych oraz ciągłego pogłębiania swojej wiedzy. Wiele z tych zasad wypracowanych przed wiekami jest wciąż aktualnych.

W obecnej rzeczywistości specyfikę zawodu oraz rolę farmaceuty kształtuje obowiązujące w naszym kraju prawo. Podstawowym aktem prawnym definiującym aptekę oraz zakres usług świadczonych przez farmaceutę jest „Prawo farmaceutyczne”. W rozdział 7 ustawy z dn. 7.09.2001 możemy przeczytać:

Art.86.

1. Apteka jest placówka ochrony zdrowia publicznego, w której osoby uprawnione świadczą w szczególności usługi farmaceutyczne, o których mowa w ust.2
2. Nazwa apteka zastrzeżona jest wyłącznie dla miejsca świadczenia usług farmaceutycznych obejmujących:
 - 1) wydawanie produktów leczniczych i wyrobów medycznych, określonych w odrębnych przepisach
 - 2) sporządzanie leków recepturowych [...]
 - 3) sporządzanie leków aptecznych
 - 4) udzielanie informacji o produktach leczniczych i wyrobach medycznych.

Dokładniejsze określenie zadań, jakie powinien wykonywać farmaceuta możemy znaleźć w ustawie o izbach aptekarskich z dn. 19.04.1991 w rozdziale 1.

Art. 2a. Wykonywanie zawodu farmaceuty ma na celu ochronę zdrowia publicznego i obejmuje działalność polegającą w szczególności na:

- 1) Wydawaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych będących przedmiotem obrotu w aptekach i hurtowniach farmaceutycznych oraz sprawowaniu nadzoru nad ich obrotem, przechowywaniem i wykorzystaniem,
- 2) Sporządzaniu i wytwarzaniu produktów leczniczych
- 3) Sprawdzaniu jakości i tożsamości leków recepturowych leków aptecznych i leków gotowych
- 4) Udzielaniu informacji i porad odnośnie działania produktów leczniczych i stosowania wyrobów medycznych będących przedmiotem obrotu w aptekach i hurtowniach farmaceutycznych
- 5) Kierowaniu apteką, działem farmacji szpitalnej lub hurtownią farmaceutyczną
- 6) Współuczestniczeniu w sprawowaniu nadzoru nad gospodarką produktami leczniczymi, w szczególności w zakładach opieki zdrowotnej
- 7) Współdziale w badaniach klinicznych prowadzonych w szpitalu

- 8) Współdziałe w badaniach nad lekiem, monitorowaniu niepożądanych działań leków i przekazywaniu tych informacji właściwym organom.

W świetle powyższych zapisów prawnych aptekarstwo jest niewątpliwie zawodem. Wydawanie produktów leczniczych z apteki, zarówno tych, dla których wymagana jest recepta lekarska jak i tych dostępnych w sprzedaży odręcznej, jest najbardziej oczywistym przejawem działalności aptekarza. Niewątpliwie czynności te są fachowym wykonywaniem pracy w celach zarobkowych, bo przecież sprzedaż leków jest źródłem dochodów każdej apteki (na razie jedynym). Przy ich wykonywaniu wymagana jest doskonała znajomość zmieniających się przepisów i wymogów formalnych dotyczących recept, wiedza merytoryczna z zakresu stosowania i działania wydawanych produktów.

Przedmiotem obrotu w aptece jest produkt tak specyficzny jak lek, który stosowany właściwie służy zachowaniu, podtrzymaniu lub przywrócenia zdrowia, natomiast nieprawidłowe jego stosowanie może powodować niebezpieczne dla pacjenta skutki. Ustawodawca wskazuje na konieczność połączenia wydawania produktu leczniczego z udzielaniem informacji i porad do nich się odnoszących. (art2a ust.4). W tradycyjnym ujęciu jednym z podstawowych działań wykonywanych przez farmaceutę w aptece jest sporządzanie i wytwarzanie produktów leczniczych oraz związana z tym kontrola jakości i tożsamości leków recepturowych oraz leków aptecznych. Można powiedzieć, że z historycznego punktu widzenia znajomość surowców leczniczych oraz umiejętność wytwarzania z nich leków stała się zaczątkiem aptekarstwa jako zawodu. Sporządzanie leków recepturowych jest swego rodzaju sztuką - rzemiosłem wymagającym ogromnej wiedzy teoretycznej oraz umiejętności praktycznych. Na tej podstawie można, więc stwierdzić, że aptekarstwo jest niewątpliwie zawodem. Jednak w ostatnim dziesięcioleciu obserwuje się znaczący spadek ilości sporządzanych w aptekach leków recepturowych i aptecznych. Tendencja ta obserwowana jest nie tylko w naszym kraju, ale w całej Europie. Wytwarzanie leków stało się domeną przemysłu farmaceutycznego, który w znacznym stopniu nastawiony jest na zysk. Wymusza to zmiany w strukturze wykonywanego zawodu aptekarza. Przedstawione powyżej aktywności zawodowe aptekarzy są tymi działaniami, które wymagane są przez ustawodawcę, a które stanowią o tym, że aptekarstwo jest zawodem. Prawo i administracja nie wymaga wprost od aptekarzy, aby pełnili misję. Pozwala to traktować naszą działalność tak, jak każdy inny zawód i działalność gospodarczą. Jednak to aptekarze sami powinni narzucać sobie pełnienie misji gdyż oczekują tego pacjenci. Obecnie przejawem realizacji misji aptekarzy jest stosowanie przez nich zapisów kodeksu etycznego i praktyczna realizacja opieki farmaceutycznej. Zgodnie z treścią Kodeksu etyki Aptekarza:

Wstęp: „Aptekarz podejmując wykonywanie zawodu bierze na siebie obowiązek służenia chorym”.

Art.3 „Powołaniem aptekarza jest współdział w ochronie życia i zdrowia, zapobieganie chorobom, niesienie ulgi w cierpieniu”

Art.6 „Czynność zawodowa aptekarza nie może być świadomym działaniem na szkodę zdrowia ludzkiego[...]

Art. 9. Aptekarz wykonujący swe obowiązki zawodowe zobowiązany jest do:

1. Udzielania jednakowo troskliwej pomocy fachowej wszystkim zwracającym się o nią osobom.

2. Udzielania pierwszej pomocy w nagłych wypadkach w ramach posiadanej wiedzy.
3. Udzielania niezbędnych porad w doborze leków nie wymagających recepty lekarskiej.
4. Odmawiania wydawania środków farm. [...], jeżeli ma podstawy przypuszczać, że zostaną użyte [...] z zamiarem zaszkodzenia zdrowiu.
5. Odmawiania wydania środków farm. [...], na receptę, która budzi zastrzeżenia, co do autentyczności lub prawidłowego wystawienia.
6. W miarę posiadanych wiadomości udzielania pacjentowi rzetelnej i zrozumiałej informacji o środkach farm. [...].

Art. 12. W szczególnych uzasadnionych przypadkach aptekarz ma prawo w interesie pacjenta odmówić wydania leku.

Stosowanie się do zapisów Kodeksu może, w niektórych przypadkach, zmniejszyć zyski aptekarza, jednak dobro chorego wymaga bezwzględnego ich stosowania i co ważne jest powszechnie akceptowane przez nasze środowisko.

Zmiany zachodzące w opiece zdrowotnej wpływają również na zmiany w obszarze działań farmaceutów, wymuszając zwiększenie roli informacyjnej, edukacyjnej i doradczej. Odpowiedzią na zmieniającą się rzeczywistość w funkcjonowaniu apteki jest nowa filozofia postępowania farmaceuty wobec pacjenta, jaką jest opieka farmaceutyczna. Jednym z istotnych jej elementów jest zmiana podmiotu działań aptekarza na pacjenta z leku stanowiącego do tej pory centrum zainteresowania. Czym jest opieka farmaceutyczna, istnieje wiele jej definicji jedną z nich jest:

„Opieka farmaceutyczna jest odpowiedzialnym zapewnieniem farmakoterapii, której celem jest uzyskanie określonych jej efektów poprawiających jakość życia pacjenta „(Hepler i Strand 1990)

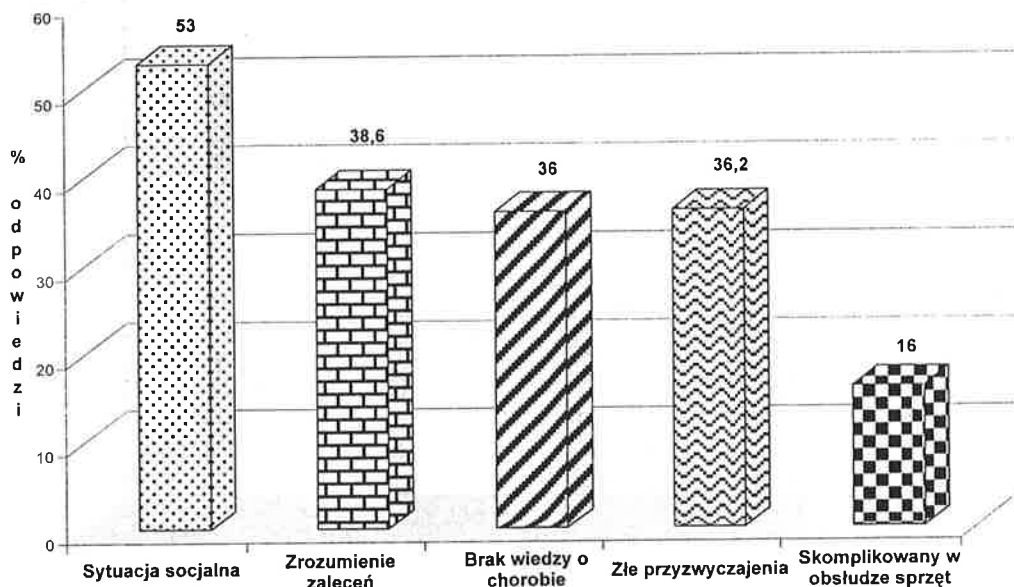
Odpowiedzialne zapewnienie farmakoterapii stanowi zespół działań rozpoczynających się wydaniem leku pacjentowi, które jak stwierdził autor powyższej definicji jest początkiem, a nie końcem leczenia i obejmuje ponadto:

- Udzielanie informacji i porad zwiększających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania przepisanych leków
- Zapobieganie wystąpieniu niekorzystnych interakcji między jednocześnie stosowanymi lekami
- Poradnictwo w zakresie stosowania leków OTC
- Edukację pacjenta.

Wymienione zadania stanowią rozwinięcie treści zadań zapisanych w ustawie farmaceutycznej i ustawie o izbach aptekarskich, jednak stanowią nie-zarobkową część pracy farmaceuty, a aptekarze podejmują ją dobrowolnie zgodnie zasadami etyki zawodowej (wcześniej wspomniany art3. Kodeksu Etyki Aptekarza).

Wydawanie leków przepisanych na receptę przez lekarza, w obecnej rzeczywistości, nie może obejmować tylko „przekazania” pacjentowi opakowania odpowiedniego specyfiku z informacją „jedna tabletką trzy razy dziennie”. Jest ono również oceną możliwości wystąpienia niekorzystnych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami, przekazaniem dokładnych informacji na temat stosowanej terapii i wyjaśnieniem pacjentowi jego wątpliwości. Warto zwrócić tu uwagę, że pacjenci bardzo często nie

rozumieją informacji przekazywanych im przez lekarza, a także nie zapamiętują zaleceń przez niego przekazywanych (rys. 1).



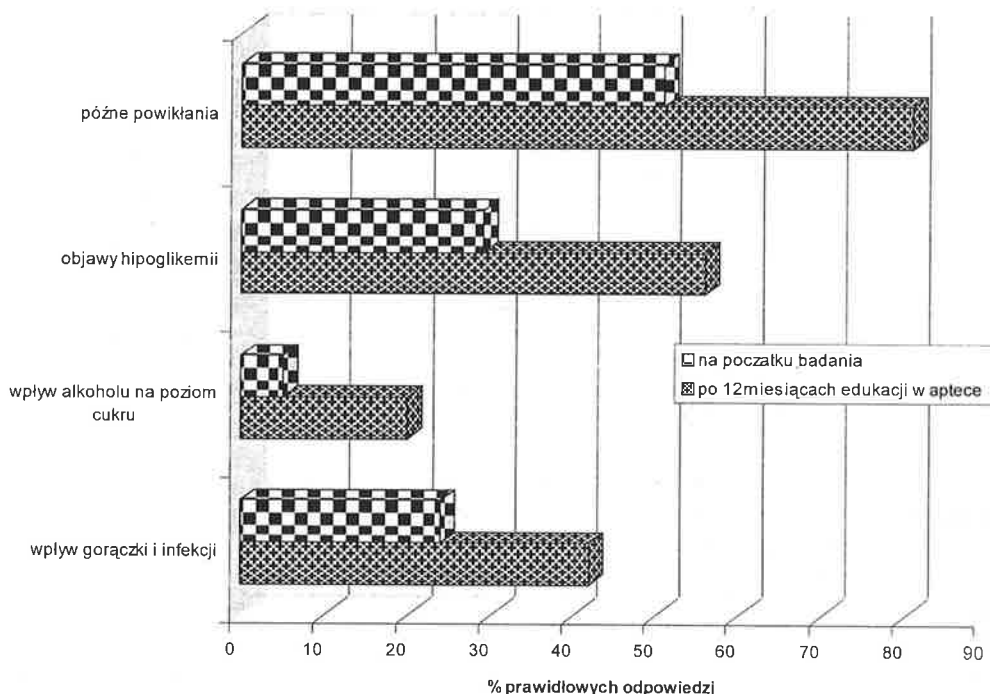
Rys. 1. Czynniki wpływające na nie stosowanie się pacjentów do zaleceń terapeutycznych na podstawie badań przeprowadzonych wśród pacjentów w Polsce [5]

Farmaceuci natomiast przekazują informacje dotyczące leku w warunkach bardziej sprzyjających ich zapamiętaniu (pacjent przychodzi do apteki po lek i informacje o nim) oraz są one przekazywane bardziej zrozumiałym dla niego językiem. Działania takie wpływają na zwiększenie skuteczności farmakoterapii, a tym samym polepszają jakość życia pacjenta.

Trudności z dostaniem się pacjentów do lekarza, wynikające z niedoskonałości systemu opieki zdrowotnej, sprawiają, że pacjenci coraz częściej zwracają się po poradę do aptekarza lub próbują sami się leczyć. Apteka jest dla nich łatwiej dostępną placówką służby zdrowia, a obecny tam magister farmacji jest specjalistą w zakresie stosowania leków. Łatwa dostępność leków OTC, również w obrocie poza aptecznym, oraz agresywna reklama powoduje, że są one bardzo często nadużywane i równie często stosowane niewłaściwie. Z tego powodu bardzo istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii jest doradztwo w zakresie ich stosowania. Pacjenci, zwykle nie posiadający wiedzy medycznej, korzystając z wiedzy „reklamowej” stawiają sobie „diagnozę” i na tej podstawie „ordynują” sobie leki. Często już w czasie krótkiej rozmowy okazuje się, że wybrany samodzielnie przez pacjenta lek nie jest dla niego właściwy i wskazany, a aptekarz, kierując się swoją najlepszą wiedzą, odmawia sprzedania leku, rezygnując z zysku, mając na uwadze dobro pacjenta.

Warto też zauważyć, że aptekarze przekazują często pacjentom swojej apteki nie tylko dotyczące sprzedawanego produktu, ale także informacje bardziej ogólne dotyczące np.: diety czy zdrowego trybu życia i biorą udział w przekazywaniu informacji dotyczącej profilaktyki zdrowotnej.

Wydaje się, że edukacyjna rola farmaceuty jest szczególnie istotna, zwłaszcza w zakresie edukacji pacjentów z chorobami przewlekłymi np.: cukrzycą, astmą, nadciśnieniem. Istotnym elementem w terapii tych chorób jest wiedza pacjenta na temat swojej choroby, co w znacznym stopniu zmniejsza jego obawy w stosunku do choroby i pozwala na jego aktywny udział w procesie terapeutycznym. Prowadzone (m.in. w Szkocji) badania potwierdzają bardzo dużą skuteczność aptekarzy w edukacji pacjentów z chorobą przewlekłą (rys. 2).

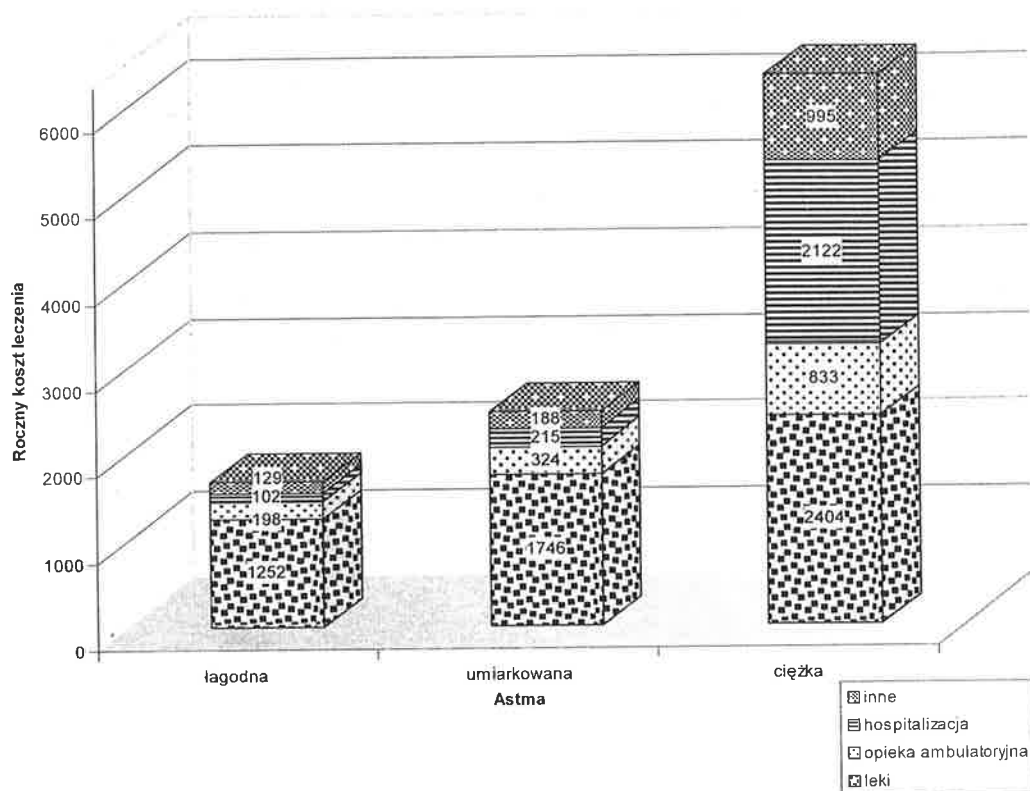


Rys. 2. Wiedza pacjentów na temat cukrzycy na podstawie badań przeprowadzonych w aptekach w Szkocji [6]

Skuteczność ta w dużej mierze wynika z wymienionych już wcześniej czynników, czyli:

- › Łatwej dostępności do apteki i pracującego tam personelu fachowego
- › Informacje przekazywane są przez farmaceutę językiem zrozumiałym dla pacjenta
- › Farmaceuta ma dużą wiedzę zarówno praktyczną jak i teoretyczną na temat chorób oraz leków

Farmaceuta może też uczestniczyć aktywnie w obniżaniu kosztów leczenia ponoszonych przez pojedynczego pacjenta, ale także w ogólnym rozrachunku obniżając koszty ponoszone przez społeczeństwo. Jest to tym bardziej istotne, że koszty leczenia, zwłaszcza chorób przewlekłych są bardzo wysokie, a bardzo duży ich procent stanowią leki. Przykładowo w przypadku źle kontrolowanej astmy dochodzi do jej zaostrzenia i przejścia ze stanu łagodnego do stanu umiarkowanego lub ciężkiego. W stanach tych koszty leczenia znacząco wzrastają, zwłaszcza wydatki ponoszone na leki. (rys. 3).



Rys. 3. Roczne koszty bezpośrednie w dolarach leczenia astmy w zależności od stopnia jej ciężkości [7]

Aptekarz może, więc wpływając na polepszenie skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii, zwiększyć skuteczność kontroli choroby, zapobiegając jej zaostrzeniu, czyli wpłynąć na obniżenie kosztów leczenia. Innym aspektem tego problemu jest proponowanie pacjentom, których często nie stać na wykupienie wszystkich leków, tańszych odpowiedników. Dzięki temu dla pacjenta lek jest dostępny i może on stosować zaleconą farmakoterapię uzyskując poprawę stanu zdrowia.

Podsumowując, jeśli za misję aptekarza uznamy ogół działań służących ochronie zdrowia i życia pacjenta oraz działania służące polepszeniu jakości jego życia, to za przejaw misji możemy uznać:

- › Sprawowanie nadzoru nad skutecznością i bezpieczeństwem farmakoterapii,
- › Edukację pacjenta
- › Doradztwo w zakresie stosowanych leków dostępnych „bez recepty”
- › Propagowanie zdrowego stylu życia, czyli ogół działań, które zawierają się w pojęciu opieki farmaceutycznej.

Czy więc na początku XXI wieku można mówić o misji w aptekarstwie? Niewątpliwie aptekarstwo jest zawodem, pozwala, bowiem na zarabianie pieniędzy potrzebnych farmaceutyce na życie. Przez prawo i niektórych właścicieli aptek jest traktowane jak zwykła działalność gospodarcza, a. przez niektóre osoby jako biznes. Jednak dla zdecydowanej większości środowiska jest ono związane z posłannictwem i misją. Istnieje wśród nas zrozumienie dla bezinteresownej działalności aptekarskiej. Powszechne akceptowanie zasad deontologii oraz potrzeby praktycznej realizacji zadań opieki farmaceutycznej w aptekach świadczą o chęci pełnienia misji przez aptekarzy. Niewątpliwie przy wykonywaniu zawodu aptekarza istnieje konieczność pogodzenia chęci zysku z poczuciem misji. Nie wolno dopuścić do sytuacji, w której chory stanie się tylko środkiem w dążeniu do uzyskania zysku. Pomimo istnienia trudnej sytuacji w wielu aptekach, należy mimo wszystko propagować postawę bezinteresowności w stosunku do chorego. Jest to tym bardziej istotne, że zauważenie przez społeczeństwo pełnionej przez aptekarzy misji, ułatwi postrzeganie aptekarstwa jako zawodu zaufania publicznego.

Piśmiennictwo

1. Słownik języka polskiego PWN Warszawa 1979
2. Kodeks etyki Aptekarza RP
3. Ustawa Prawo farmaceutyczne z dn. 6.09.2001
4. Ustawa o Izbach aptekarskich z dn. 19.04.1991
5. A.Abramczyk, W.Pruska, B.Panaszka - Cukrzyca społeczny problem XXI wieku
Zakład Pielęgniarstwa Społecznego AM we Wrocławiu Wrocław 2003
6. J.Wermeille, M.Bennie, I.Brown, J.McKnight Pharm.WorldSci.2004:26:18-25
7. M.G. Cisternas i wsp. J Allergy Clin. Immunol. 2003, 7, 1212-1218

Współczesne poglądy na rolę węglowodanów w profilaktyce i leczeniu cukrzycy

Cukrzyca typu 1 i typu 2 jest chorobą przewlekłą, w której istotnym elementem terapii jest prawidłowa dieta stosowana równolegle z odpowiednią farmakoterapią. Cukrzyca typu 1 występuje wtedy gdy rozwinie się proces autoimmunologiczny prowadzący do zniszczenia komórek β - trzustki. Objawy cukrzycy typu 2 wynikają z połączonego działania insulinooporności obwodowej oraz zmniejszenia wydzielania insuliny przez komórki beta. W konsekwencji całkowitego lub częściowego braku insuliny w obu typach choroby zburzona jest przemiana glukozy w organizmie i wzrasta jej stężenie w krwi ponad wartości prawidłowe (1). Właściwie zaplanowane odżywianie chorych na cukrzycę typu 1 i 2 ułatwia uzyskanie i utrzymanie prawidłowego poziomu cukru we krwi oraz zapobiega późniejszym powikłaniom tego schorzenia. Chociaż potrzebę stosowania specjalnej diety w przebiegu cukrzycy uznano już w XIX wieku to spory dotyczące jej optymalnego składu i roli poszczególnych składników odżywczych w normalizacji poziomu glukozy i insuliny trwają do chwili obecnej. Dotyczą one głównie ogólnej podaży energii, zawartości i rodzaju spożywanych tłuszczów oraz węglowodanów. Ten ostatni składnik zawsze wzbudzał wiele kontrowersji z uwagi na fakt, że jest to główny składnik energetyczny diety, a także, że jest to składnik bezpośrednio wpływający na stężenie glukozy we krwi. Początkowo ograniczano chorym na cukrzycę radykalnie wartość energetyczną posiłków poprzez ograniczenie głównie spożycia węglowodanów do 50g/dobę i uznano powszechnie, że jest to jedyny sposób przedłużenia chorym życia. Po odkryciu insuliny w roku 1922 zaczęła się era liberalizacji zaleceń dietetycznych w cukrzycy i dostosowywania ilości węglowodanów w diecie do przyjmowanej dawki hormonu. Już wtedy rozpoczęły się spory pomiędzy naukowcami, którzy z jednej strony propagowali maksymalne ograniczenia, a nawet zakaz spożywania cukru i produktów słodkich zawierających węglowodany proste, a z drugiej strony wysuwane były propozycje maksymalnej liberalizacji spożywania słodczy przez chorych i dostosowywania do tego spożycia dawek insuliny równoważących wzrosty stężenia glukozy we krwi. Przeciwnicy tej metody żywienia chorych wg tzw. „wolnej diety” uważali i uważają nadal, że wyrównywanie zaburzeń metabolicznych w cukrzycy wyłącznie za pomocą insuliny doprowadza do wzmożenia chwiejności glikemii w ciągu dnia i nasilanie się powikłań tej choroby (2). Spór ten w zasadzie trwa do dziś mimo, iż na temat roli różnych grup węglowodanów w patofizjologii cukrzycy wiemy znacznie więcej niż lekarze na początku XX wieku. Lepiej zrozumiemy istotę dyskusji jeśli poznamy bliżej wpływ poszczególnych grup

węglowodanów na przemiany glukozy.

Jedno i dwu cukry: glukoza, fruktoza, galaktoza, sacharoza, maltoza, laktoza - zawarte w takich produktach jak: owoce, warzywa, mleko, cukier buraczany i trzcinowy, syropy, przetwory owocowe i warzywne, wyroby cukiernicze i piekarnicze, miody - należą do węglowodanów szybko przyswajalnych. Powodują szybki wzrost stężenia glukozy w krwi i szybki wyrzut insuliny z trzustki (3).

Polisacharydy skrobiowe - zawarte są w produktach zbożowych: mąkach, kaszach, chlebie i innym pieczywie, produktach mącznych, a także w ziemniakach, warzywach bulwiastych i w niektórych owocach - należą do węglowodanów wolniej przyswajalnych niż cukry proste. Przyrost stężenia glukozy w krwi jest po nich wolniejszy niż po spożyciu jednocukrów (3).

Polisacharydy grupy błonnika pokarmowego - dzielone są na rozpuszczalne i nie rozpuszczalne w wodzie. Substancje rozpuszczalne w wodzie to: β -glukany, niektóre hemicelulozy zawarte w warzywach, nasionach, produktach zbożowych pełnoziarnistych - należą do węglowodanów nie przyswajalnych i po ich spożyciu nie występuje wzrost stężenia glukozy w krwi. Wręcz nawet hamują absorpcję tego cukru w przewodzie pokarmowym i regulują metabolizm. Polisacharydy nierozpuszczalne w wodzie: celuloza, ligniny, pektyny nie są trawione w przewodzie pokarmowym człowieka, ale spełniają bardzo ważne funkcje fizjologiczne (3).

Obowiązujące w naszym kraju oraz w większości krajów europejskich i w Stanach Zjednoczonych zalecenia dietetyczne w cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 przedstawione zostały w Tab. 1.(4,5)

Tabela 1. Zalecenia żywieniowe w profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2

Zalecenia	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	American Diabetes Asociacion 2004
Masa ciała	Osiągnięcie lub utrzymanie należnej masy ciała	Osiągnięcie lub utrzymanie należnej masy ciała (otyłość)	Utrzymanie lub osiągnięcie „rozsądnej” masy ciała
Zapotrzebowanie energetyczne	Ustalane indywidualnie w zależności od wieku, stanu fizjologicznego, płci, aktywności fizycznej i aktualnej masy	jak obok	jak obok
Aktywność fizyczna	Systematyczny wysiłek fizyczny o indywidualnie ustalonej aktywności	jak obok + dodatkowy posiłek = 200 - 300 kcal 30 min. przed posiłkiem i zmniejszenie dawki	Regularne ćwiczenia 30 min. dziennie

Węglowodany ogółem (% energii)	50 - 60 % ilość węglowodanów wylicza się chorem dokładnie w oparciu o wymienniki węglowodanowe 1WW = 10g węglowodanów, powoduje wzrost stężenia glukozy o 30 - 50mg%	jak obok zalecana indywidualna kontrola spożycia w zależności od masy ciała i nasilenia glikemii	45 - 60% - nie mniej niż 130g/dobę
Cukier, słodczyce (cukry proste)	Do 30g/dz. wg indywidualnych zaleceń najlepiej jako składnik produktów węglowodanowych. Produkty o wysokim GI tylko w stanach niedocukrzenia	Do 15 g/dz. lub do 5g/dz. jeśli występuje otyłość. Tylko jako składnik produktów węglowodanowych	Dopuszczone do spożycia jako część ogólnej ilości węglowodanów. Unikać spożycia produktów o wysokim GL
Produkty skrobiowe	Pieczywo razowe, mąki z pełnego przemiału, płatki zbożowe, ziemniaki - ok. 100g/dz	jak obok	jak obok
Błonnik pokarmowy	20 - 40g/dz. jako składnik produktów zbożowych pełnoziarnistych, warzyw i owoców o niskiej i średniej zawartości węglowodanów	jak obok	Według indywidualnych zaleceń. Produkty - jak obok
Tłuszcze ogółem (% energii)	30 lub poniżej	25 - 30	Według indywidualnych zaleceń w zależności od stanu odżywienia i celów leczenia
Nasycone kwasy tłuszczowe (% energii)	do 10	jak obok	jak obok, jeśli stężenie LDL jest podwyższone to <7%
Jednonienasycone kwasy tłuszczowe (% energii)	10 - 20	jak obok	jak obok

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (% energii)	3 - 7	Jak obok	do 10
Cholesterol (mg/dzień)	<300	<300 <200 jeśli stężenie LDL jest wysokie	jak obok
Białko ogółem (% energii)	U dzieci i młodzieży według norm fizjologicznych, (u małych dzieci białko zwierzęce do roślinnego =50:50, u dzieci starszych=60:40).Dorośli 10 - 20%	10 - 20 lub 0,8 - 1,0g/kg m.c.	jak obok
Sól (g/dzień)	do 6	jak obok	nie więcej niż 6 - 7,5

Wielu naukowców i klinicystów jest zgodnych, że na wzrost glikemii poposiłkowej mają wpływ zarówno ogólna ilość spożywanych węglowodanów jak i ich rodzaj, a także zawartość pozostałych składników odżywczych w diecie: tłuszczów i białek (6).

Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego należy kontrolować głównie ogólną ilość spożywanych węglowodanów bez szczególnych ograniczeń spożycia cukrów prostych. Zalecają oni chorym takie diety, w których węglowodany dostarczają 45 - 65% należnej energii w ciągu dnia i nie powinno ich być mniej niż 130g/dzień (5). W praktyce klinicznej chorym na cukrzycę poleca się przeliczanie należnej ilości węglowodanów w diecie na wymienniki węglowodanowe. Jeden wymiennik węglowodanowy (1 WW) to jest taka ilość produktu, która dostarcza 10g węglowodanów. Jeśli wiemy, że z 2000 kcal energii pobranej z posiłkami w ciągu dnia, 50% powinno być dostarczone z węglowodanów to należy ich spożyć 250 g. Wynika to z następujących obliczeń:

$$50\% = 1000\text{kcal}; 1000\text{kcal} : 4\text{ kcal} \times 1\text{g} = 250\text{g}; 250\text{g} : 10\text{g} = 25\text{WW} \\ (4\text{ kcal} - \text{równoważnik energetyczny 1g węglowodanów}).$$

Oznacza to, że we wszystkich posiłkach w ciągu dnia powinno być 25WW, co przy 5 posiłkach/ dobę stanowi średnio 5WW na 1 posiłek. Z dostępnych w piśmiennictwie tabel wymienników węglowodanowych można wybrać porcje produktów i potraw, które odpowiednio skomponowane pozwolą ułożyć jadłospis o dowolnej ilości wymienników na każdy posiłek.

Jest stosunkowo mało zastrzeżeń do zalecanych ilości węglowodanów spożywanych przez chorych na cukrzycę, ale wielu naukowców nie zgadza się z poglądem, że nie należy ograniczać spożycia cukrów łatwo przyswajalnych i polisacharydów skrobiowych. W ostatnich latach dużo zwolenników znalazły diety oparte na nieco innej klasyfikacji węglowodanów. Do oceny przydatności różnych produktów węglowodanowych w diecie chorych na cukrzycę i w diecie ludzi otyłych wykorzystuje się tzw.: indeks

glikemiczny i ładunek glikemiczny (7).

Indeks glikemiczny (GI) określa wzrost stężenia glukozy we krwi po spożyciu 50g badanego produktu, posiłku, bądź węglowodanu w porównaniu do wzrostu stężenia glukozy w krwi po podaniu 50g czystej glukozy. Indeks glikemiczny glukozy przyjęto za 100. Im wyższe jest stężenie glukozy po spożyciu określonego produktu tym wyższy jest jego indeks glikemiczny. Produkty, których indeks glikemiczny jest wysoki czyli równy lub wyższy niż 70 powodują gwałtowny wzrost stężenia glukozy w krwi i wzmagają wydzielanie insuliny. Pokarmy o indeksie średnim wynoszącym 55 - 70 powodują niższą niż te poprzednie glikemię poposiłkową, natomiast te produkty których indeks jest niższy niż 55 wywołują najwolniejszy i najniższy wzrost stężenia glukozy w krwi (3,7). Porównanie indeksu glikemicznego poszczególnych węglowodanów i podstawowych produktów pokazuje już różnice w ich przydatności jako składników diety chorych na cukrzycę (Tab.2).

Tabela 2. Wartości indeksów glikemicznych różnych węglowodanów

Węglowodany	Indeks glikemiczny
Fruktoza	100
Sacharoza	20
Cukier rafinowany	70
Maltoza	75
Laktoza	105
Skrobia modyfikowana	46
Glukoza	95
Miód	85

Okazało się, że wysokość indeksu glikemicznego różnych produktów i potraw zależy od wielu czynników, między innymi takich jak:

- ▶ rodzaj produktu np. owoc lub sok z niego, gotowane całe ziemniaki w skórce lub puree ziemniaczane,
- ▶ świeżość, dojrzałość owoców
- ▶ czas i rodzaj obróbki technologicznej lub kulinarnej np.: makaron al dente i rozgotowany,
- ▶ rodzaj skrobi: stosunek amylozy do amylopektyny
- ▶ zawartość tłuszczów i białek w posiłku węglowodanowym (6).

Przykładem jest poniższe zestawienie produktów. (Tab.3).

Tabela 3. Wartości indeksów glikemicznych wybranych produktów i potraw

Produkty i potrawy	Indeks glikemiczny	Produkty i potrawy	Indeks glikemiczny
Ziemniaki: gotowane w mundurkach -	65	Ryż: biały rozgotowany -	70
gotowane bez skórki -	70	długoziarnisty -	60
pieczone -	95	biały -	
puree -	90	krótko gotowany -	85
frytki -	95	Pełnoziarnisty -	50
		dziki -	35
		mączka ryżowa -	95
		Kleik ryżowy -	90
Makarony: jasny, rozgotowany -	55	Chleb: z jasnej mąki -	95
jasny al dente -	45	z grubo mielonej mąki -	50
z ciemnej mąki rozgotowany -	50	z żytniej mąki na zakwasie -	55
z ciemnej mąki al dente -	45	pumpernikiel -	50
		Rogale jasne -	85
Warzywa: cukinia, bakłażany -	<7	Owoce: wiśnie -	25
warzywa zielone -	7	morele -	30
pomidory -	15	grejpfruty -	25
fasola szparagowa -	40	jabłka -	40
grostek zielony -	45	pomarańcze -	40
buraczki -	75	Brzoskwinie -	40
marchewka gotowana -	85	Banany -	45 (dojrzałe 60)
marchewka surowa -	40	gruszki -	45
		kiwi -	50
		ananas -	65
		rodzynki -	65

Z zestawienia wynika, że indeks glikemiczny produktów żywnościowych spożywanych w naturalnej postaci jest znacznie niższy niż gotowanych i przetwarzanych technologicznie. Dodatkowo produkty nie przetwarzane lub nisko przetwarzane zawierają dużo więcej niż te pierwsze błonnika pokarmowego, witamin i składników mineralnych, czyli tych składników, które nasilają działanie hipoglikemiczne. Indeks glikemiczny produktów obniża się także wtedy jeśli spożywane są one jako składniki posiłków zawierających w zbilansowanych ilościach także białka i tłuszcze. Ich obecność wydłuża czas pasażu jelitowego i wchłanianie glukozy jest spowolnione.

Odnosząc wartość indeksu glikemicznego do zawartości węglowodanów prostych można stwierdzić, że wartości te mają dość luźny związek. Przeciwnicy tej metody szacowania węglowodanów uważają, że indeks glikemiczny nie zawiera informacji o zawartości cukrów w produkcie. W ostatnich latach utworzono więc dodatkową klasyfikację produktów węglowodanowych w oparciu o tzw. ładunek glikemiczny (glycemic load - GL). Jest to wskaźnik obliczany poprzez wymnożenie indeksu glikemicznego przez zawartość węglowodanów w 100 g produktu i podzielenie tej wartości przez 100.

Obliczenie wartości GL można przedstawić na przykładzie arbuza, który ma bardzo wysoki indeks glikemiczny = 72, ale niską zawartość węglowodanów dostępnych wynoszącą 6 g / 100g owocu.

$$GL = 72 \times 6 : 100 = 4.32$$

Wynika z tego, że produkty o średnim i wysokim GI mogą mieć niski lub wysoki GL i zależy to od zawartości w nich cukrów, natomiast produkty o niskim GI mają jednocześnie niski GL. Tak więc dobór produktów węglowodanowych w diecie chorych na cukrzycę i w profilaktyce tej choroby powinien być oparty o znajomość wskaźnika GL czyli ładunku glikemicznego.

Coraz więcej naukowych opinii jest zgodnych, że spożywanie dużych ilości produktów o wysokim wskaźnikach GI i GL powoduje znaczne wahania stężenia glukozy w krwi w ciągu dnia co z kolei wywołuje wielokrotne wyrzuty insuliny. Prowadzi to do prawie stałego kontaktu tego hormonu z receptorami insulinowymi w komórkach oraz osłabienia i zahamowania syntezy i wydzielania insuliny w trzustce. Następstwem zdrowotnym jest zawsze w takich stanach oporność na insulinę, bądź cukrzyca typu 1 lub 2. Zmiana zwyczajów żywieniowych i wprowadzenie do diety, takich produktów jak: przetwory zbożowe z ciemnej maki, gruboziarniste kasze, makarony krótko gotowane, surowe warzywa i owoce, a zrezygnowanie ze spożywania żywności wysoko przetwarzanej, dużych ilościach ziemniaków, jasnego pieczywa i słodczy - zmniejszy istotnie zarówno ryzyko wystąpienia cukrzycy i ryzyko powikłań w jej przebiegu (8).

Piśmiennictwo

1. Colwell J.A.: Cukrzyca nowe ujęcie diagnostyki i leczenia. Wyd. Med. Urban# Partner, Wrocław 2004.
2. Hasik J. (red.): Dietetyka. PZWL Warszawa 2003.
3. Gawęcki J. (red.): Współczesna wiedza o węglowodanach. AR Poznań, 2001.
4. Komisja żywienia i Pielęgniarstwa Zespołu ds. Narodowego Programu Zwalczania Cukrzycy: Rekomendacje dotyczące żywienia chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 unifikacja diety. Biul. Pol. Tow. Dietet. 1997;6-7:16 23.
5. American Diabetes Association: Nutrition principles and recommmmendations in diabetes. Diabetes Care, 2004; 27 Supl.1: S36 - S46.
6. Sheard N.F. i wsp.: Dietary carbohydrate (amount and type) in prevention and menagement of diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2266 2271.
7. Kelley D.E.: Sugars and starch in nutritional management of diabetes mellitus. Am. J. Clin. Nutr. 2003;78:858S 864S.
8. Willet W., Manson J., Liu S.: Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. Am. J. Clin. Nutr. 2002;76: 274S 280S.

Farmakogenetyka - droga do indywidualizacji farmakoterapii

Jednym z najważniejszych zadań współczesnej medycyny jest dążenie do wprowadzenia w praktyce lekarskiej optymalnej, a więc zindywidualizowanej, uwzględniającej odmienności osobnicze, farmakoterapii.

Skuteczność leczenia farmakologicznego wielu chorób (takich jak choroba Alzheimera, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, nietrzymanie moczu, osteoporoza, reumatoidalne zapalenie stawów, schizofrenia) szacuje się na ok. 30-60%. Inne oceny porównawcze badań klinicznych wykazują, że w zależności od rodzaju schorzenia 20-75% pacjentów nie odnosi korzyści z farmakoterapii. Wśród przyczyn tego niezadawalającego stanu rzeczy bardzo istotne okazały się niektóre odmienne, indywidualne reakcje na leki uwarunkowane genetycznie.

Odmienność osobnicza reakcji na lek rozkłada się na ogół w określonej populacji zgodnie z krzywą Gaussa. Graficzny układ zmienności nasilenia reakcji wskazuje, że choć wśród danej populacji są osobnicy reagujący silniej i osobnicy reagujący słabiej na dany lek, jednakże większość osób reaguje podobnie. Czasami po zastosowaniu danego leku u odpowiednio dużej liczby chorych możemy stwierdzić wielomodalny przebieg krzywej rozkładu normalnego. Oznacza to, że dana populacja jest w odniesieniu do reaktywności na dany lek niejednorodna, czyli występują w niej odmienne grupy. Zmienność ta swe podstawy znajduje w informacji zapisanej w genach.

Wiedzę o nich zawdzięczamy dynamicznemu rozwojowi farmakogenetyki.

Czym jest farmakogenetyka?

Farmakogenetyka (pharmacogenetics) jest nauką zajmującą się wpływem genotypu człowieka na działanie i losy leków w organizmie.

Indywidualne zróżnicowanie skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii obserwowano już od czasów starożytnej Grecji, gdzie Pitagoras pierwszy opisał rodzinną nadwrażliwość na bób, opisaną wiele stuleci później jako fawizm. Pierwsze naukowe badania dotyczące tego problemu stały się możliwe dopiero w latach 50-tych XX wieku dzięki rozwojowi genetyki, którego symbolem było odkrycie struktury DNA przez Watsona i Cricka. Podwaliny pod nową gałąź nauki położył w 1957 roku amerykański genetyk Arno Motulsky. Od roku 1959, w którym Friedrich Vogel pierwszy użył terminu farmakogenetyka jako „badania roli genetyki w odpowiedzi na działanie leku”, ten dział farmakologii klinicznej rozwija się z rosnącą dynamiką, wyrażoną choćby rosnącą z roku na rok liczbą publikacji i baz danych, zarówno wydanych drukiem, jak i dostępnych w internecie.

Przyczyny odmienności farmakogenetycznych

Dziedzicznie uwarunkowane odmienne działanie leków u człowieka może być spowodowane:

- ▶ zmienioną farmakokinetyką, tj. zmienionym wpływem organizmu na losy leków na wszystkich ich etapach:
 - wchłaniania
 - dystrybucji
 - metabolizmu
 - wydalania
- ▶ zmienionymi właściwościami farmakodynamicznymi substancji leczniczych, tj. zmienionym wpływem leków na organizm:
 - wpływ receptorów
 - kanałów jonowych
 - transporterów neuroprzekazników

Genom człowieka złożony jest z około 3 mld pojedynczych nukleotydów. Liczbę genów kodujących białka i ulegających transkrypcji ocenia się na 30 do 40 tys. Stanowi to około 1 do 1,5% całego genomu. Przeciętna długość genów kodujących wynosi 1.340 par nukleotydów. Wśród tak dużej ilości elementów istnieje wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji.

Molekularne mechanizmy polimorfizmu genetycznego:

- ▶ Mutacje pojedynczego nukleotydu (Single Nucleotide Polymorphism - SNP)
- ▶ Mutacje dotyczące genu
 - Delecja genu
 - Zdwojenie genu
 - Genetyczna rekombinacja
 - Powtórzenia nukleotydu

Już pojedyncza zmiana nukleotydu może doprowadzić do powstania struktur białkowych o odmiennej budowie i aktywności. Do tej pory w ludzkim genomie zidentyfikowano ponad 1,4 mln polimorficznych zmian dotyczących pojedynczego nukleotydu (SNP - single nucleotide polymorphisms). Polimorfizm ten może powstawać pod wpływem środowiskowych czynników mutagennych i może być przekazywany z pokolenia na pokolenie.

Dotychczas poznano szereg mutacji wpływających między innymi na:

- ▶ procesy transportu przez bariery biologiczne (ABCB/MDR)
- ▶ metabolizm leków:
 - enzymy utleniające cytochromu P450 (CYP)

- N-acetylotransferazy (NAT)
- S- transferazy glutationu (GST)
- metylotransferazy (TPMT)
- procesy sprzęgania (UGT)
- Procesy farmakodynamiczne
 - receptory farmakologiczne
 - kanały jonowe
 - transportery neuroprzekaźników

Metody badania profilu farmakogenetycznego

Dziedzicznie zdeterminowane osobnicze różnice w działaniu leków mogą być rozpoznawane bądź na podstawie badania **aktualnej aktywności organizmu - oceny fenotypu**, bądź na podstawie badania **zapisanej w DNA predyspozycji genetycznej - oceny genotypu**.

Oznaczanie fenotypu

W celu oznaczenia fenotypu stosuje się różne metody analityczne, oparte na użyciu substancji modelowych, obserwacji losów tej substancji w organizmie i reakcji organizmu na podaną substancję.

Do ilościowej oceny zdolności metabolizmu substancji modelowych służy tzw. współczynnik metaboliczny (Metabolic Ratio - MR), wyrażony jako stosunek ilości wydalonej z moczem (pochodzącym z 6-godzinnej zbiórki) substancji macierzystej do ilości wydalonych metabolitów.

W zależności od zdolności przemiany leków do metabolitów wyróżniono w populacji ludzkiej fenotypowo odmienne grupy: osób dobrze, w znacznym stopniu metabolizujących leki, tzw. ekstensywnych, szybkich metabolizerów (extensive metabolizers - EM, rapid metabolizers - RM); osób źle, wolno, słabo metabolizujących, tzw. słabych metabolizerów (poor metabolizers - PM, slow metabolizers - SM) oraz osób o pośrednim metabolizmie (intermediate metabolizers - IM).

Oznaczanie genotypu

Metody genotypowania można podzielić na metody poszukiwania nieznanych mutacji i metody oznaczania znanych mutacji u osób badanych (diagnostyki farmakogenetycznej).

Dla poszukiwania nieznanych mutacji wykorzystuje się metody sekwencjonowania. Klasyczne, długotrwałe i kosztowne sekwencjonowanie coraz częściej wypierane jest przez bardziej wydajne metody opracowane na potrzeby Projektu Badania Genomu Człowieka, takie jak metoda Sangera (Dideoxy Sequencing) czy wykorzystująca analizę komputerową metoda „śrutowego sekwencjonowania” (Shotgun Sequencing).

Dla oznaczenia genotypu (diagnostyki farmakogenetycznej) badanego chorego

najczęściej wykorzystuje się klasyczną metodę polimerazowej reakcji łańcuchowej (Polymerase Chain Reaction - PCR) w połączeniu z metodą analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (Restriction Fragment Length Polymorphism - RFLP) i odczytaniem wyników za pomocą elektroforezy.

Do modyfikacji zwiększających wydajność i przyspieszających otrzymanie wyników należą:

- ▶ wykorzystanie metod szybkiej ekstrakcji DNA (Microfluidic Systems),
- ▶ wykorzystanie elektroforezy kapilarnej,
- ▶ wykorzystanie urządzeń do polimerazowej reakcji łańcuchowej przeprowadzanej w czasie rzeczywistym (Real Time PCR).

Największe jednak nadzieje na wprowadzenie metod genotypowych jako rutynowych testów klinicznych wiąże się z wprowadzeniem tzw. chipów (matryc) genowych (GeneChip Probe Arrays), odczytywanych w specjalnym aparacie. Pierwszy komercyjny chip, wyprodukowany przez firmę Affimetrix, pozwalał na szybkie określenie występowania 17 najczęstszych mutacji genu CYP2D6.

Obecnie prowadzone są prace nad udoskonalonymi mikrochipami, mającymi umożliwić szybkie i tanie oznaczanie genotypów, nawet przy łóżku chorego.

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia farmakokinetyki

Dziedzicznie zdeterminowane osobnicze różnice kinetyki leków, ich wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania mogą mieć istotny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii.

Najczęściej modyfikowanym genetycznie etapem losów leków w organizmie, powodującym zaburzenia ich eliminacji jest proces biotransformacji. Następstwem tych zaburzeń metabolizmu niektórych leków są znaczne różnice osobnicze wartości stężenia stacjonarnego w surowicy krwi, mimo podania tej samej dawki leku. W świetle tych faktów staje się bardziej zrozumiałe, dlaczego u niektórych pacjentów ta sama standardowa dawka leku jest mniej skuteczna, a u innych wywołuje niebezpieczne objawy niepożądane.

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia wchłaniania leków

W wyniku ekspresji genu oporności wielolekowej (ATP-Binding Cassette, subfamily B, member 1 - ABCB1), dawniej nazywanego MDR1 (Multi Drug Resistance 1 - MDR1) powstaje białko P-glikoproteina (P-gp). Jest to członek grupy kasetowych transporterów wiążących ATP, z którego pochodzi energia umożliwiająca transport przez błonę komórkową. Obecny jest on w błonach komórek nabłonka jelit, nerek oraz wątroby, wpływając na absorpcję i eliminację substancji chemicznych, w tym leków. P-gp występuje również w błonach komórek śródbłonka mózgu, gdzie może decydować o transporcie leków do OUN.

Leki będące substratami podlegającymi transportowi przez P-gp:

- ▶ leki sercowo-naczyniowe - digoksyna, chinidyna, celiprolol, talinolol,

werapamil

- ▶ leki przeciwnowotworowe - aktynomycyna D, doksorubicyna, daunorubicyna, etopozyd, irynotekan, paklitaksel, winblastyna,
- ▶ leki immunosupresyjne - cyklosporyna A, takrolimus,
- ▶ steroidy - aldosteron, hydrokortyzon, deksametazon,
- ▶ opioidy - morfina, metadon,
- ▶ leki przeciwgruźlicze - ryfampicyna,
- ▶ leki różne - cefazolina, kolchicina, atorwastatyna, erytromycyna, flufenazyna, lowastyna, perfenazyna, ondansetron, fenytoina, tamoksyfen, tiorydazyna, loperamid.

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu leków

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm enzymów cytochromu P450

Utlanianie jest jedną z głównych przemian metabolicznych wielu substancji endogennych, takich jak: steroidy, kwasy tłuszczowe, prostaglandyny, leukotrieny, aminy biogenne i egzogennych, takich jak: wiele leków, witaminy, związki toksyczne i rakotwórcze zanieczyszczające środowisko naturalne.

Za procesy utleniania odpowiedzialny jest w głównej mierze układ enzymatyczny frakcji mikrosomalnej wątroby, tzw. układ monooksygenaz (wieloczynnościowa monooksygenaza, mixed function oxidase - MFO), którego głównym składnikiem są cytochromy z rodziny P450. Wytwarzanie enzymów z rodziny P450 uwarunkowane jest przez geny CYP (Cytochrome P450 - CYP). W ostatnich latach stwierdzono, że aktywność niektórych izoenzymów cytochromu P450 jest uwarunkowana genetycznie, cechuje się osobniczą zmiennością, jej następstwa mają znaczenie kliniczne i wykazują polimorfizm w obrębie populacji. Izoenzymy: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 odgrywają istotną rolę w procesie utleniania leków.

O ile dla izoenzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4 odmiennosc osobnicza reakcji na lek rozkłada się na ogół w określonej populacji zgodnie z krzywą Gaussa, to CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 wykazują polimodalność, a więc można wyróżnić w populacji wyraźnie odmiennie reagujące grupy.

▶ Polimorfizm CYP2C9

Substratami enzymu CYP2C9 są leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny, m.in. fenpropakumon, warfaryna), leki przeciwzapalne (diklofenak, ibuprofen, naproksen, piroksydam, celekoksyb), doustne leki przeciwcukrzycowe (tolbutamid, glipizyd), antagoniści receptora angiotensyny II (losartan, irbesartan), fenytoina, fluwastatyna, fluoksetyna, amitriptylina, tamoksyfen. Częstość występowania odmian enzymu CYP2C9 o zmniejszonej aktywności w populacji kaukaskiej to 14% - 28% IM - pośrednich metabolizerów i 0,2% - 1% PM słabych, wolnych metabolizerów. Działania niepożądane występujące u PM to na przykład nasilone krwawienia, krwotoki, po podaniu pochodnych kumaryny czy zmniejszona skuteczność losartanu.

▶ Polimorfizm CYP2C19

Substratami enzymu CYP2C19 są inhibitory pompy protonowej (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, klomipramina, imipramina), diazepam, fenytoina, S-mefenytoina, heksobarbital, propranolol, cyklofosfamid, progesteron. Częstość występowania w populacji kaukaskiej PM - słabych, wolnych metabolizerów wynosi 1,8-2,8%. Odmienne efekty kliniczne u tych osób polegają na przykład na wzroście pH w żołądku i nasileniu działania inhibitorów pompy protonowej, na większym uwalnianiu gastryny i chromograniny A oraz mniejszym stężeniu pepsynogenu I oraz zmianach morfologicznych w błonie śluzowej żołądka.

➤ Polimorfizm CYP2D6

Istnienie genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania typu debrizochiny/sparteiny zostało wykryte niezależnie przez dwie grupy badaczy na podstawie osobniczych różnic metabolizmu prototypowych leków - sparteiny i debrizochiny.

Fenotyp oksydacji jest określony przez gen CYP2D6. Słabi, wolni metabolizerzy (PM) są autosomalnymi homozygotami recesywnymi, zaś ekstensywni, szybcy metabolizerzy (EM) mogą być zarówno homozygotami dominującymi, jak i heterozygotami. Badania wykazały, że wśród ekstensywnych metabolizerów ci, którzy są homozygotami mają średnio znacznie mniejsze wartości współczynnika metabolicznego, zaś ultraszybcy metabolizerzy (Ultrarapid Metabolizers - UM), o krańcowo małych wartościach MR, mają w tym samym locus dodatkowo zwielokrotnioną liczbę aktywnych genów CYP2D6.

Częstość występowania fenotypów i genotypów PM i EM, jako wyrazu polimorfizmu utleniania typu debrizochiny i sparteiny, badano w różnych populacjach. Stwierdzono istotne różnice w zależności od rasy lub grupy etnicznej. Wśród ludności krajów europejskich i Ameryki Północnej, należącej do rasy kaukaskiej, częstość występowania PM wynosi od 5 do 10 %. Natomiast w populacjach nie należących do rasy kaukaskiej, jak mieszkańcy bliskiego i dalekiego wschodu i Afrykanie, częstość ta jest mniejsza i wynosi zaledwie od 0,0 do 3,2%. W populacji polskiej wyniki badania częstości występowania PM nie odbiegają od wyników charakterystycznych dla populacji kaukaskich i wahają się od 5,8% do 8,8%. Przeprowadzone przez nasz zespół badania, zarówno fenotypu, jak i genotypu CYP2D6, wśród mieszkańców Dolnego Śląska wykazały obecność 8% słabych metabolizerów (PM).

Polimorfizm typu debrizochiny i sparteiny dotyczy ponad 100 szeroko stosowanych w klinice leków, spośród których najbardziej istotne to leki β -adrenolityczne (metoprolol, karwedylol, tymolol), leki przeciwartymiczne (flekainid, enkainid, propafenon, N-propyloajmalina), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, dezipramina, klomipramina, imipramina, nortryptylina), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), neuroleptyki (haloperydol, droperydol, rysperydon, tiorydazyna), antagoniści 5-HT₃ (ondansetron, tropisetron) i leki morfinopodobne (dekstrometorfan, kodeina, tramadol).

U chorych otrzymujących te leki w standardowych dawkach obserwuje się duże różnice indywidualne stężeń w surowicy i parametrów farmakokinetycznych, a w następstwie różnice w nasileniu i czasie trwania działań pożądanых i niepożądanych.

Fenotyp oksydacji, oprócz wpływu na skuteczność i działania niepożądane wyżej wymienionych leków może predysponować do wystąpienia niektórych chorób, takich jak układowy toczeń rumieniowaty, choroba Parkinsona i niektóre choroby nowotworowe.

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm acetylacji

Acetylacja jest jedną z głównych przemian metabolicznych wielu substancji endo- i egzogennych, takich jak aminy aromatyczne i alifatyczne, leki oraz substancje stanowiące zanieczyszczenie środowiska naturalnego.

Enzymem katalizującym proces acetylacji jest N-acetylotransferaza (N-acetylotransferase - NAT). Aktywność tego enzymu jest kontrolowana przez geny NAT1 i NAT2, spośród których NAT2 wykazuje wyraźny i udowodniony polimorfizm.

Enzym NAT2 o zmiennej aktywności metabolicznej jest odpowiedzialny za acetylację leków i substancji karcynogennych o budowie amin aromatycznych, sulfonamidów i amin alifatycznych, wśród których znajduje się wiele powszechnie stosowanych leków, takich jak: kofeina, dihydralazyna, izoniazyd (INH), aminoglutetimid, amrynon, nitrazepam, prokainamid, fenelzyna, sulfadimidyna, sulfapirydyna, dapson, acebutolol.

Aktywność acetylotransferazy, uwarunkowana genetycznie, dziedziczy się zgodnie z prawami Mendla. Fenotyp szybkiej acetylacji jest cechą autosomalną dominującą w stosunku do wolnego. Osoby wolno acetylujące są homozygotami, nosicielami dwóch recesywnych genów determinujących cechę wolnej acetylacji. Osoby z fenotypem szybkiej acetylacji (rapid acetylators - RA), mogą być homozygotami noszącymi dwa geny warunkujące fenotyp szybkiej acetylacji lub heterozygotami posiadającymi jeden gen odpowiadający za wolną, drugi za szybką acetylację. Jeżeli oba allele są zmutowane i aktywność metaboliczna enzymu NAT2 jest zmniejszona, wówczas dany osobnik należy do wolnych acetylatorów (slow acetylators - SA).

Częstość występowania poszczególnych mutacji jest różna w poszczególnych populacjach i grupach etnicznych i waha się od 5% u Eskimosów, poprzez 11-28% w populacjach dalekowschodnich do 49-64% w populacjach kaukaskich.

Wyniki terapii lekami, których metabolizm drogą acetylacji jest uwarunkowany genetycznie, stosowanymi w standardowych dawkach u szybkich acetylatorów, w porównaniu z wolnymi, są mniej zadowalające: rzadziej występują remisje, częściej nawroty choroby i oporność na leki. U osób wolno acetylujących skuteczność terapii jest większa, jednakże znacznie częściej występują toksyczne powikłania polekowe, np. uszkodzenie wątroby i neuropatie po stosowaniu izoniazydu.

Szybkość acetylacji wpływa nie tylko na rozwój polekowych objawów niepożądanych u wolnych acetylatorów, ale może także predysponować do występowania niektórych chorób. Wolny fenotyp acetylacji może być czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego, żołądka, wątroby, krtani i płuc.

Fenotyp wolnej acetylacji usposabia do wystąpienia objawów polekowego tocznia rumieniowatego indukowanego hydralazyną.

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm butyrylcholinesterazy

Jednym z najbardziej przekonujących przykładów zmienionej reakcji na lek, spowodowanej indywidualnymi różnicami metabolizmu, jest wielokrotnie dłuższe niż normalnie działanie sukcynylocholiny (suksametonium) stosowanej w anestezjologii jako środek zwiótczający mięśnie. Krótkotrwałe, zazwyczaj kilkuminutowe, działanie sukcynylocholiny jest uwarunkowane szybką hydrolizą leku przez odpowiednią butyrylcholinesterazę (zwana dawniej cholinesterazą osoczną bądź pseudocholinesterazą) produkowaną w wątrobie i obecną w surowicy krwi, mięśniach i w OUN.

W populacjach kaukaskich u około 1 na 3000-3500 osób blokada nerwowo-mięśniowa po tym leku znacznie się przedłuża, nawet do 3 godzin, co z powodu całkowitego porażenia, w tym również mięśni oddechowych i bezdechu stwarza niebezpieczeństwo dla życia osoby, której lek podano. Przyczyną przedłużonego działania sukcynylocholiny jest obecność w surowicy atypowej butyrylcholinesterazy, o znacznie mniejszym powinowactwie do sukcynylocholiny, znacznie wolniej rozkładającej lek. U tych osób 1/60 zwykłej dawki sukcynylocholiny wywołuje takie samo działanie jak pełna dawka leku u osób z prawidłową aktywnością enzymu. Aktywność atypowej butyrylcholinesterazy jest słabo hamowana przez inhibitory typu dibukainy. Zjawisko to jest wykorzystywane do badania typowości butyrylcholinesterazy; polega na oznaczaniu tzw. liczby dibukainowej. Według obecnych doniesień istnieje kilkanaście typów butyrylcholinesterazy o różnej aktywności. Aktywność enzymu ma wzrastać z wiekiem i być większa u mężczyzn niż u kobiet. Ostatnio wykryto również osoby odporne na sukcynylocholiny z 3-krotnie większą niż prawidłowa aktywnością cholinesterazy. Aktywność tego enzymu w surowicy może również ulec zmniejszeniu w chorobach wątroby, w stanach niedożywienia, w niedokrwistości lub pod wpływem ekspozycji na związki fosforoorganiczne.

Najczęstszą przyczyną obecności w surowicy atypowej butyrylcholinesterazy są mutacje w obrębie genu BCHE (Butyrylcholinesterase - BCHE, zwany dawniej Pseudocholinesterase E1 - CHE1 bądź Butyrylcholinesterase E1 - BCE1). Spośród znanych 13 mutacji 9 powoduje znaczące zmniejszenie aktywności butyrylcholinesterazy.

Zapobieganie niebezpiecznym dla życia następstwom przedłużonego działania sukcynylocholiny wymaga bądź oznaczenia genotypu BCHE, bądź oznaczania tzw. liczby dibukainowej przed podaniem leku. W razie stwierdzenia atypowości butyrylcholinesterazy, niezbędne jest zastosowanie innych środków zwiótczających, których metabolizm nie jest zależny od aktywności butyrylcholinesterazy.

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm metylotransferazy tiopuryny

Substratami enzymu metylotransferazy tiopuryny (Thiopurine S-Methyltransferase TPMT) są chemioterapeutyki przeciwnowotworowe: merkaptopuryna, tioguanina, azatiopryna. Częstość występowania fenotypów TPMT w populacji kaukaskiej wynosi:

- ▶ EM (ekstensywnych, szybkich metabolizerów - wt/wt) - 89%

- IM (pośrednich metabolizerów - mut/wt) - 11%
- PM (słabych, wolnych metabolizerów - mut/mut) - 0,3%

U osób z małą aktywnością TPMT (PM) poddanych leczeniu merkaptopuryną, tioguaniną bądź azatiopryną w komórkach gromadzą się toksyczne metabolity (nukleotydy tioguaniny TG) hamujące czynność szpiku kostnego. Najgroźniejszym działaniem niepożądanym występującym u PM jest mielosupresja, występująca po podaniu standardowych dawek wymienionych leków przeciwnowotworowych.

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm S-transferazy glutationu P1

S-transferaza glutationu P1 (Glutathione S-transferase P1 - GSTP1, dawniej znana jako Glutathione S-transferase 3 GST3) jest odpowiedzialna za metabolizm cyklofosfamid.

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia farmakodynamiki

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia reakcji farmakodynamicznych mogą polegać na jakościowych (zupełnie nowy efekt farmakodynamiczny) lub ilościowych zmianach działania leków na organizm człowieka. Przekonującym przykładem jakościowych zmian reakcji farmakodynamicznych uwarunkowanych genetycznie jest, dość często występujący w niektórych populacjach fawizm.

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (fawizm)

Enzym ten stabilizuje błonę komórkową krwinek czerwonych, chroniąc je przed działaniem utleniającym niektórych substancji chemicznych. Dziedziczenie tej enzymopatii sprzężone jest z płcią, u większości kobiet heterozygotycznych hemoliza wywołana związkami leczniczymi przebiega w łżejszej postaci niż u mężczyzn i u homozygotycznych kobiet.

U ludzi z dziedzicznie uwarunkowanym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (glucose-6-phosphate dehydrogenase G6PD) podanie leków o właściwościach utleniających, takich jak: prymachina, akrydyna, kwas acetylosalicylowy, aminofenazon, tolbutamid, sulfonamidy, sulfony, pochodne sulfonylomocznika, pochodne chinoliny, pochodne aniliny, nitrofurantoina, fenyhydrazyna, syntetyczne witaminy K wywołuje ostrą niedokrwistość hemolityczną.

Stwierdzono, że istnieje ponad 80 typów dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Najbardziej znane są typy: afrykański (A-), w którym hemoliza powoduje zniszczenie tylko starszych krwinek, w wieku 63-67 dni, i typ śródziemnomorski (B-), który jest cięższą, gorzej rokującą odmianą deficytu dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. U chorych z niedoborem typu (B-) niszczone są wszystkie krwinki czerwone, a osoby dotknięte hemolizą wymagają transfuzji krwi.

Zapobieganie następstwom niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej polega na przeprowadzeniu badań rodzinnych i kontroli genetycznej, aby uniknąć powikłań po podaniu niewłaściwych (utleniających) leków osobom z niedoborem enzymu. W tym celu można stosować proste testy, z których najbardziej znanym i swoistym jest test fluorescencyjny. Osoby z wykrytym defektem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej powinny wiedzieć, że nie wolno im przyjmować leków o właściwościach utleniających, nie powinny spożywać bobu, agrestu i czerwonej porzeczki. Osoby te należy również poinformować, że choroba ta jest dziedziczna.

Hipertermia złośliwa

Nie mniej poważne następstwa kliniczne mogą wystąpić podczas stosowania środków znieczulenia ogólnego i zwiotczających u osób z dziedziczną predyspozycją do złośliwej hipertermii (Malignant Hyperthermia - MH). Pod wpływem tych środków gwałtownie wzrasta ciepłota ciała, wzrasta napięcie mięśni, pojawia się przyspieszenie akcji serca, duszność, sinica, rozwija się kwasica metaboliczna i oddechowa, rozwija rabdomioliza. Zaburzenie to nie leczone w większości przypadków kończy się śmiercią, w wyniku niewydolności krążenia i niewydolności nerek. Najważniejszym czynnikiem w patogenezie hipertermii złośliwej jest nieprawidłowa, wewnątrzkomórkowa sekwestracja jonów Ca uzależniona od receptora rianodynowego (rianodine receptor - RYDR). Częstość występowania przypadków hipertermii złośliwej średnio wynosi 1/5000 znieczuleń.

Leczenie złośliwej hipertermii jest utrudnione z tego względu, że klasyczne leki przeciwwgorączkowe nie wykazują tutaj swojego działania. Wprowadzono więc do leczenia w 1967 roku dantrolen, lek o działaniu swoistym na wewnątrzkomórkowe zaburzenia w przepływie jonów wapnia.

Dziedzicznie uwarunkowane odmienne działanie leków u człowieka może być spowodowane również przez inne polimorfizmy, powodujące zmienione właściwości farmakodynamiczne substancji leczniczych.

Polimorfizm receptorów β_2 -adrenergicznych

Powoduje nieskuteczność leczenia astmy - brak efektów terapeutycznych agonistów receptorów β_2 (takich jak albuterol) u osób z genotypem homozygotycznym mut/mut w porównaniu do osób z genotypem homozygotycznym wt/wt.

Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny

Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny (Angiotensin Converting Enzyme - ACE) powoduje istotne różnice w stężeniu konwertazy angiotensyny, zaś osoby będące homozygotami ACE II wykazują znacznie silniejsze i dłuższe działanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak enalapryl.

Polimorfizm apolipoproteiny E

Gen apoE (Apolipoproteine E - apoE) występuje w postaci szeregu izoform, spośród których najczęstsze to apoE2, apoE3 i apoE4. Nosiciele allele apoE2 wykazywali znacząco istotniejsze zmniejszenie stężenia cholesterolu i LDL podczas terapii lekami zmniejszającymi stężenie lipidów, takimi jak gemfibrozyl, probukol i prawastatyna. U nosicieli allele apoE4 zaobserwowano, oprócz wcześniejszego wystąpienia choroby Alzheimera, również brak odpowiedzi na leczenie tej choroby takryną.

Wyżej wymienione przykłady nie wyczerpują listy genetycznych uwarunkowań reakcji na leki. Jednym z podstawowych elementów powinno być branie pod uwagę możliwości odmiennej niż przeciętna, zdeterminowanej dziedzicznie reaktywności chorego.

Farmakogenomika

Od kilku lat jednak sam termin „farmakogenetyka” jest powoli wypierany przez nowy termin „farmakogenomika”. Jakkolwiek stosowany coraz częściej, nie ma on jeszcze powszechnie uznanej definicji. Opinie na temat tego, czym właściwie jest farmakogenomika wahają się od sceptycznych opinii twierdzących, że jest to tylko nowa nazwa farmakogenetyki do entuzjastycznych, choć mało konkretnych, opisowych definicji mówiących o „nowatorskim, przełomowym podejściu do farmakoterapii i medycyny jako całości”.

Pojawiło się wiele nowych dziedzin nawiązujących do genomiki: transkryptomika (badania nad RNA), proteomika (badania nad białkami) czy nutrigenomika (zajmuje się, uwarunkowanymi genetycznie reakcjami organizmu, wywołanymi przez składniki pokarmowe, obecne w diecie).

Na pierwszy rzut oka różnice pomiędzy farmakogenomiką a farmakogenetyką są jedynie kwestią skali. Tam gdzie badania zwane farmakogenetycznymi dotyczyły pojedynczych mutacji, w małych grupach, farmakogenomika zajmuje się przesiewowymi badaniami dziesiątek lub setek mutacji w całych populacjach.

Można jednak powiedzieć, że farmakogenomika jest próbą odwrócenia podejścia do problemu odmienności osobniczych. Farmakogenetyka wychodziła od nietypowej reakcji na lek, aby przez badanie fenotypu dotrzeć do odpowiedzialnej za tę reakcję mutacji genu. Farmakogenomika wychodzi od odkrytych wielu różnic genetycznych, takich jak liczne SNP, aby poprzez analizę DNA, RNA i powstającego białka dojść do osobniczych reakcji będących sumą tych wszystkich czynników. Wymaga to oczywiście prowadzenia badań na nieporównanie szerszą skalę a więc i znacznie kosztowniejszych.

Farmakogenetyka i farmakogenomika - zastosowanie w praktyce klinicznej

Farmakogenetyka i farmakogenomika nie znalazła jeszcze szerokiego zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Prace mające umożliwić praktyczne wykorzystanie osiągnięć farmakogenetyki koncentrują się w dwóch głównych obszarach - wykorzystania testów farmakogenetycznych dla zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii istniejącymi już lekami oraz badań nad nowymi lekami, o mechanizmie działania wykorzystującym zdobyte informacje o różnicach farmakogenetycznych.

Badania nad nowymi lekami

Optymalnym rozwiązaniem problemów wynikających z genetycznie uwarunkowanych różnic w reakcji na leczenie byłoby ich skorygowanie za pomocą terapii genowej.

Zanim jednak terapia genowa przejdzie z fazy doświadczalnej do fazy praktyki klinicznej, trwają próby zastosowania posiadanych informacji o różnicach farmakogenetycznych w procesie opracowywania nowych leków.

Wykorzystanie osiągnięć farmakogenetyki umożliwiło wprowadzenie do praktyki klinicznej leków, których mechanizm działania opiera się na różnicach farmakogenetycznych, takich jak imatynib i trastuzumab.

Optymalizacja dawkowania leków

Dotychczas wprowadzone rutynowe genotypowanie chorych przed rozpoczęciem farmakoterapii jak dotąd ogranicza się do kilku wybranych leków i najczęściej dotyczy leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwnowotworowymi. Przyczyną jest brak powszechnie dostępnych, łatwych w użyciu i tanich testów farmakogenetycznych. Jednakże postęp dokonujący się na tym polu, zwłaszcza opracowanie prostych w użyciu (choć ciągle drogich) tzw. chipów (matryc) genowych (GeneChip Probe Arrays) oraz prowadzone prace nad mikrochipami pozwalają przypuszczać, że wprowadzenie diagnostyki farmakogenetycznej do praktyki klinicznej jest kwestią najbliższych lat.

Piśmiennictwo

1. Dove A.: Pharmaceuticals and the Freshly Squeezed Genome. *Drug Disc.Dev.*, 2005, 6, 38-41.
2. Evans D.A.P.: Genetic factors in drug therapy. Cambridge University Press, London, 1993.
3. Evans W.E., Relling M.V.: Pharmacogenomics: translating functional genomics into Rational therapeutics. *Science* 1999, 286, 487-491.
4. Gawrońska-Szklarz B.: Klasyfikacja enzymów biorących udział w metabolizmie leków. *Probl. Ter. Monitor.*, 2000, 1, 14-26.
5. Gawrońska-Szklarz B., Wójcicki M., Kuprianowicz A., Kędzierska K., Kędzierski M., Górnik W., Pawlik A.: CYP2D6 and GSTM1 genotypes in a Polish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 55, 389-392.
6. Grant D.M., Gudfellow G.H., Sukanori K., Durette K.: Pharmacogenetics of the human arylamine N-acetyltransferase. *Pharmacology*, 2000, 61, 204-211.
7. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial Sequencing and analysis of the Human Genome. *Nature*, 2001, 409, 860-892.
8. Ishikawa T., Onishi Y., Hirano H., Oosumi K., Nagakura M., Tarui S.: Pharmacogenomics of drug transporters: a new approach to functional analysis of the genetic polymorphisms of ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1). *Biol. Pharm. Bull.*, 2004, 27, 939-948.
9. La Caze A.: Does Pharmacogenomics Provide an Ethical Challenge to the Utilisation of Cost-Effectiveness Analysis by Public Health Systems? *Pharmacoeconomics*, 2005, 5, 445-448.
10. Leman P., Greene S.: Testing patients to allow tailored drug treatment. *BMJ*, 2005, 330, 352.
11. Mancinelli L., Cronin M., Sadée W.: Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine. *AAPS PharmSci*, 2000, 2: 1-13.
12. Meisel C., Gerloff T., Kirchheiner J., Mrozkiewicz P. M., Niewiński P., Brockmoller J., Roots I.: Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. *J. Mol. Med.*, 2003, 81, 154-67.
13. Mrozkiewicz P.M., Cascorbi I., Brockmoller J., Roots I.: Determination and allelic allocation of seven nucleotide transitions within the arylamine N-acetyltransferase gene in the Polish population. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996, 59, 376-382.
14. Niewiński P., Orzechowska-Juzwenko K., Hurkacz M., Rzemisławska Z., Jaźwińska-Tarnawska E., Milejski P., Forkasiewicz Z.: CYP2D6 extensive, intermediate, and poor phenotypes and genotypes in a Polish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 58, 533-535.
15. Orzechowska-Juzwenko K., Milejski P.: Polimorfizm acetylacji i hydrolizy leków uwarunkowany genetycznie. [W:] *Terapia monitorowana*. red. H. Adamska-Dyniewska, Wydawnictwo TTM, Łódź, 1994, 67-70.
16. Orzechowska-Juzwenko K.: Rola farmakogenetyki we współczesnej farmakoterapii. *Farm. Pol.*, 1994, 50, 135-145.

17. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E., Lee J.K., Sadee W.: Potential Role of Pharmacogenomics in Reducing Adverse Drug Reaction: A Systematic Review. JAMA, 2001, 286, 2270-2279.
18. Rahemtulla T., Bhopal R.: Pharmacogenetics and ethnically targeted therapies. BMJ, 2005, 330, 1036-1037.
19. Shah J.: Criteria influencing the clinical uptake of pharmacogenomic strategies. BMJ, 2004, 328, 1482-6.
20. White R.M., Wong S.H.: Pharmacogenomics and its applications. Med. Lab. Obs., 2005, 3, 20-28.

Kliniczne znaczenie farmakogenetyki w zespołach neurologicznych i psychiatrycznych

Farmakogenetyka jest ważnym działem farmakologii klinicznej, zajmującym się badaniem wpływu czynników dziedzicznych na działanie leków w organizmie. Najczęściej modyfikowanym genetycznie etapem losów leków w organizmie, powodującym zaburzenie ich eliminacji jest proces biotransformacji. Różnice biotransformacji o podłożu genetycznym dotyczą przede wszystkim leków metabolizowanych drogą utleniania i acetylacji.

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm oksydacji

Za procesy utleniania odpowiedzialny jest przede wszystkim układ monoooksygenaz (MFO), którego głównym składnikiem jest cytochrom P-450. Wyróżnia się kilkanaście izozymów cytochromu P-450, biorących udział w utlenianiu leków stosowanych w praktyce klinicznej. Stwierdzono, że aktywność zwłaszcza trzech izozymów, tj. CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 jest uwarunkowana genetycznie i cechuje się osobniczą zmiennością. Procesy biotransformacji odbywające się z udziałem tych izozymów wykazują polimorfizm w obrębie określonej populacji.

Stwierdzono, że genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania leków z udziałem izozymu CYP2D6, czyli typu debrizochiny i sparteiny (D/S) dotyczy ponad 50 szeroko stosowanych w klinice leków, jak: metoprolol i niektóre inne leki β -adrenolityczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, leki przeciwwarytmiczne klasy IC oraz leki morfinopodobne, przeciwbólowe, przeciwwymiotne z grupy antagonistów receptorów serotoninowych SSRI. Genetycznie uwarunkowany polimorfizm oksydacji z udziałem izozymu CYP2C19, czyli typu mefentyiny, obejmuje także inne leki utleniane tym szlakiem, jak: amobarbital, mefobarbital, heksobarbital, nifedipina, diazepam, desmetylodiazepam, omeprazol, fentyoina, proguanil.

Izoenzym CYP2C9 jest odpowiedzialny za hydroksylację tolbutamidu, warfaryny, fentyiny, heksobarbitalu, fenobarbitalu.

Podstawowe właściwości izoenzymów CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 przedstawiono w tabelach 1-3.

Tabela 1. Podstawowe właściwości izoenzymu CYP2 D6 (hydroksylaza debrizochiny i sparteiny).

Substraty (leki)	Induktory	Inhibitory	Substancje modelowe
Przeciwdepresyjne: amitryptylina klomipramina dezipramina nortryptylina fluoksetyna		chinidyna cimetydyna ranitydyna propafenon neuroleptyki selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny-SSRI klomipramina i inne TPLD	debrizochina sparteina dekstrometorfan metoprolol
Przeciwiarytmiczne: enkainid flekainid propafenon sparteina			
Neuroleptyki: haloperidol perfenazyna tioridazyna zuklopentiksol			
Leki -adrenolityczne: atenolol bufuralol metoprolol propranolol tymolol			
Inne leki: kodeina tramadol debrizochina dekstrometorfan perheksylina karwedilol leki przeciwwymiotne: ondansetron tropisetron			

Częstość występowania słabych metabolizerów (PM):

5-10% - populacja kaukaska

0-3,1% - populacja orientalna (z wyjątkiem Buszmenów 18%)

Tabela 2. Podstawowe właściwości izoenzymu CYP2 C19 (hydroksylaza S - mefenytoiny).

Substraty (leki)	Induktory	Inhibitory	Substancje modelowe
s-mefenytolina omeprazol diazepam desmetylodiazepam amobarbital heksobarbital fenytoina tolbutamid proguanil nifedipina	fenobarbital rifampicyna	cimetydyna omeprazol	s-mefenytolina

Częstość występowania słabych metabolizerów (PM):

3% - populacja kaukaska

4% - Afryka

1823% - Azja, 15% - Chiny

Tabela 3. Podstawowe właściwości izoenzymu CYP2 C9

Substraty (leki)	Induktory	Inhibitory	Substancje modelowe
S-warfaryna tolbutamid fenobarbital heksobarbital fenytoina	barbiturany rifampicyna	sulfafenazol	heksobarbital tolbutamid warfaryna

Częstość występowania słabych metabolizerów (PM):

2-6% - populacja kaukaska

15-20,4% - Azja

Najlepiej dotąd poznanym i najbardziej klinicznie istotnym jest genetycznie uwarunkowany polimorfizm typu D/S.

Istnienie genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania typu debrizochiny/sparteiny zostało wykryte niezależnie przez dwie grupy badaczy na podstawie osobniczych różnic metabolizmu prototypowych leków sparteiny i debrizochiny.

Stopień odzysku w moczu substancji macierzystej i głównych metabolitów, po doustnym podaniu 10 mg debrizochiny i 8-godzinnej zbiórce moczu lub po doustnym podaniu 100 mg sparteiny i 6-godzinnej zbiórce moczu, jest wykorzystywany do oceny

indywidualnych różnic sprawności metabolicznej wątroby typu D/S, czyli aktywności izoenzymu CYP2D6. Sprawność ta może być określana ilościowo jako współczynnik metaboliczny wyrażony równaniem:

$$\text{Współczynnik metaboliczny (metabolic ratio - MR)} = \frac{\text{Ilość wydalonej z moczem substancji macierzystej}}{\text{Ilość wydalonych z moczem hydroksymetabolitów}}$$

W zależności od zdolności utleniania sparteiny lub debrizochiny wyróżniono w populacji ludzkiej dwie fenotypowo odmienne grupy: osoby dobrze, w znacznym stopniu utleniające, wspomniane wcześniej leki, tzw. ekstensywnych metabolizerów (extensive metabolizers - EM) i osoby źle, wolno, słabo utleniające, tzw. słabych metabolizerów (poor metabolizers - PM). Jako PM najczęściej określani są osobnicy, u których współczynnik metaboliczny jest większy niż 12,6 w przypadku debrizochiny i większy niż 20 w przypadku sparteiny. W przypadku szybkich metabolitów - EM współczynniki te są niższe od powyższych wartości.

Słabi metabolizerzy (PM) są autosomalnymi homozygotami recesywnymi, zaś ekstensywni, szybcy metabolizerzy (EM) mogą być zarówno homozygotami dominującymi, jak i heterozygotami.

Nowe doniesienia mówią o odkryciu rzadko występujących ultraszybkich utleniaczy, o krańcowo małych wartościach MR ($MR < 1$), mających w tym samym locus dodatkowe aktywne geny oznaczone CYP2D6L.

Częstość występowania fenotypu PM i EM, jako wyrazu polimorfizmu utleniania typu debrizochiny i sparteiny, badano w różnych populacjach. Stwierdzono różnice w występowaniu obu fenotypów w zależności od rasy lub grupy etnicznej. W tabeli 4 przedstawione są wybrane przykłady odsetka słabych metabolizerów w różnych populacjach.

Tabela 4. Częstość występowania słabych metabolizerów (PM) debrizochiny/sparteiny (D/S) w różnych grupach etnicznych i różnych populacjach.

Grupa etniczna	Lek	Liczba badanych osób	% PM
Populacja kaukaska:			
Brytyjczycy	D	258	8,9
Niemcy	S	990	6,5
Duńczycy	S	301	7,3
Szwedzi	D	757	5,4
Szwajcarzy	D	222	10,0
Francuzi	D	3065	8,2
Hiszpanie	D	377	6,6
Włosi	D	137	7,3
Polacy	S	160	8,8
Polacy	D	154	5,8
Australijczycy	D	100	6,0
Nowozelandczycy	D	111	7,6
Kanadyjczycy	S	48	8,3
Inne populacje:			
Barakwena	S	97	3,1
Japończycy	S	84	2,4
Chińczycy	D	269	0,7
Egipcjanie	D	72	1,4
Saudyjczycy	D	102	1,0
Ghańczycy	S	154	0,0
Buszmeni	D	96	18,8

Wśród ludności krajów europejskich i Ameryki Północnej należącej do rasy kaukaskiej, częstość występowania PM wynosi od 5 do 10%, natomiast w populacjach nie należących do rasy kaukaskiej, jak mieszkańcy Bliskiego i Dalekiego Wschodu, Afrykanie, z wyjątkiem Buszmenów, częstość ta wynosi zaledwie od 0,0 do 3,1%. W populacji polskiej częstość występowania PM nie odbiega od wyników charakterystycznych dla innych populacji kaukaskich i waha się od 5,8% do 8,8%.

W celu oznaczenia fenotypu utleniania stosuje się różne metody analityczne, oparte na użyciu substancji modelowych, takich jak: sparteina, debrizochina, deksztrometorfan, metoprolol.

Do oznaczenia genotypu utleniania można wykorzystać polimerazową reakcję łańcuchową PCR (Polymerase Chain Reaction) w połączeniu z metodą RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis).

Polimorfizm typu debrizochiny i sparteiny dotyczy, jak wspomniano, ponad 50 szeroko stosowanych w klinice leków, jak: metoprolol i inne związki β -adrenolityczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyczne, morfinopodobne,

przeciwbólowe, przeciwwymiotne z grupy antagonistów receptorów SSRI oraz inne. Wymienione leki przedstawione są w tabeli 5.

U chorych otrzymujących wymienione leki w standardowych dawkach obserwuje się duże różnice indywidualne ich stężeń w surowicy krwi oraz różnice wartości parametrów farmakokinetycznych, a w następstwie różnice w nasileniu i w czasie trwania działań pożądanых i niepożądanych.

Wiele leków o dużym powinowactwie do izoenzymu CYP2D6, takich jak: propafenon, chlorpromazyna czy haloperidol wiążąc się z nim w znacznym stopniu hamuje jego aktywność.

Osobnicza zmienność aktywności izoenzymu CYP2D6 może mieć pewien wpływ na rozwój niektórych samoistnych chorób. W związku z tym zrozumiałe jest zainteresowanie zależnością między fenotypem oksydacji a zapadalnością na niektóre choroby.

Stwierdzono pewną zależność między fenotypem oksydacji typu D/S, a zapadalnością na raka płuc, wątroby, piersi, pęcherza moczowego, układowy toczeń rumieniowaty, chorobę Parkinsona.

Tabela 5. Leki, których metabolizm określany jest jako genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania typu debrizochiny/sparteiny.

Lek	Kliniczne następstwa upośledzonego metabolizmu u PM
Debrizochina	Podciśnienie ortostatyczne
Sparteina	Skurcze tężcowe macicy, odklejanie się łożyska, zwiększona śmiertelność płodu.
Leki -adrenolityczne: metoprolol, bufuralol, tymolol	Nasilenie działania β -adrenolitycznego, utrata kardioselektywnego działania w przypadku metoprololu. Niepożądane działanie na układ krążenia i oddechowy w przypadku tymololu.
Leki przeciwaritmiczne: flekainid	Niebezpieczeństwo objawów niepożądanych, zwłaszcza działania proarytmicznego.
enkainid	Mala skuteczność lecznicza podczas stosowania zwykłych dawek, konieczność zwiększenia dawki leku. (Upośledzenie tworzenia aktywnego metabolitu działającego 10-krotnie silniej przeciwaritmicznie od związku macierzystego).
propafenon	Niepożądane objawy w zakresie ocn (zaburzenia widzenia, bóle głowy, parestezje), nasilenie działania β -adrenolitycznego.
N-propyloajmalina	Skuteczność po zastosowaniu zmniejszonej dawki leku.
Perheksylina	Neuropatia obwodowa, hepatotoksyczność.
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Nasilenie toksycznego działania na ocn (drżenie mięśni, depresja ocn).
Leki morfinopodobne przeciwbólowe: tramadol, kodeina, dekstrometorfan,	Nasilenie objawów niepożądanych.
Leki przeciwwymiotne: ondansetron, tropisetron. Neuroleptyki	
Karwedilol	

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm acetylacji

Acetylacja jest jedną z głównych przemian metabolicznych wielu substancji endo- i egzogennych, takich jak aminy aromatyczne i alifatyczne, leki oraz substancje stanowiące zanieczyszczenie środowiska naturalnego.

Enzymem katalizującym proces acetylacji jest N-acetylotransferaza (NAT). Aktywność komórkowa tego enzymu jest kontrolowana przez geny - NAT1 i NAT2, spośród których NAT2 wykazuje polimorfizm. Tak więc genetycznie uwarunkowany proces acetylacji jest związany z aktywnością N-acetylotransferazy kodowanej przez NAT2.

W zależności od szybkości acetylacji izoniazydu, jako substancji modelowej, wyróżniono w populacji ludzkiej dwie fenotypowo odmienne grupy: wolnych acetylatorów (slow acetylators - SA) i szybkich acetylatorów (rapid acetylators - RA). U osób szybko acetylujących aktywność NAT może być dwukrotnie większa niż u wolnych acetylatorów. U szybkich acetylatorów okres półtrwania izoniazydu, leku modelowego, metabolizowanego drogą acetylacji, wynosi 45-80 minut i tylko 3% leku wydala się przez nerki w postaci niezmienionej, natomiast u acetylatorów wolnych okres półtrwania izoniazydu wydłuża się do 140-200 minut i w postaci niezmienionej wydala się około 30% leku.

Częstość występowania obu fenotypów jest różna u poszczególnych ras i grup etnicznych. W tabeli 6 przedstawiono wybrane przykłady odsetka wolnych acetylatorów w różnych populacjach.

W populacjach kaukaskich takich jak polska, częstość występowania wolnych acetylatorów waha się od 49 do 64%, podczas gdy w populacjach dalekowschodnich jest znacznie mniejsza i waha się od 7 do 28%.

Fenotyp wolnej acetylacji odpowiada homozygotycznemu genotypowi uwarunkowanemu obecnością jedynie „niepełnowartościowych” alleli typów M1, M2 i M3 (M-mutant), podczas gdy fenotyp szybkiej acetylacji odpowiada zarówno genotypowi homozygotycznemu uwarunkowanemu obecnością jedynie alleli typu wt (wild type), jak i genotypowi heterozygotycznemu.

Tabela 6. Częstość występowania wolnych acetylatorów w populacjach kaukaskiej i orientalnej.

Populacja kaukaska	%	Populacja orientalna	%
Włosi	49	Eskimosi	5
Norwegowie	56	Koreańczycy	11
Ludność biała z USA	52-57	Japończycy	7-12
Niemcy	57	Ainowie	13
Szwedzi	51-58	Chińczycy z ChRL	13
Kanadyjczycy	59-60	Ludność Riukiu	15
Czesi i Słowacy	60	Tajowie	18
Polacy	49-62	Chińczycy z Singapuru	22
Brytyjczycy	53-62	Chińczycy z Tajwanu	22
Finowie	61-64	Filipińczycy	28

W celu oznaczenia fenotypu acetylacji stosuje się różne metody analityczne oparte na użyciu substancji modelowych, takich jak: izoniazyd, sulfadimidyna, kofeina, dapson.

Do oznaczenia genotypu acetylacji wykorzystuje się polimerazową reakcję łańcuchową (PCR).

Wykazano, że zdolność do acetylowania leków, np. izoniazydu (INH), aminoglutymidu, hydralazyny, kofeiny, amrinonu, nitrazepamu, prokainamidu, fenelzyny, sulfadimidyny, sulfapirydyny i dapsonu jest uwarunkowana genetycznie.

Wyniki terapii wyżej wymienionymi lekami, których metabolizm drogą acetylacji jest uwarunkowany genetycznie, stosowanymi w standardowych dawkach u szybkich acetylatorów, w porównaniu z wolnymi, są mniej zadowalające: rzadziej występują remisje, częściej nawroty choroby i oporność na leki. U osób wolno acetylujących skuteczność terapii jest większa, jednakże znacznie częściej występują toksyczne powikłania polekowe, np. uszkodzenie wątroby i neuropatie po stosowaniu INH.

W świetle tego faktu niezwykle ciekawe wydają się badania Mc Larena i wsp., którzy wykazali, że neuropatia cukrzycowa o odmiennym podłożu etiologicznym od neuropatii po izoniazydzie, występuje również znacznie częściej u wolnych acetylatorów niż u osób z szybkim fenotypem acetylacji. Czynniki genetyczne nie mający nic wspólnego ze skazą cukrzycową może więc wpływać na anomalie metaboliczne w cukrzycy, decydując o jej neurologicznych powikłaniach.

Szybkość acetylacji wpływa nie tylko na rozwój polekowych objawów niepożądanych, ale również może predysponować do wystąpienia niektórych chorób. Stwierdzono związek pomiędzy fenotypem acetylacji a występowaniem chorób, takich jak: łuszczyca, samoistny toczень rumieniowaty, choroba Gilberta, zaburzenia immunologiczne, choroby alergiczne, ponadto rak pęcherza moczowego u pracowników narażonych na chemiczne rakotwórcze substancje egzogenne metabolizowane drogą acetylacji.

Przedstawione dane wskazują na istotne znaczenie kliniczne badań fenotypu oksydacji i fenotypu acetylacji.

W swojej pracy chciałbym Państwu przedstawić wyniki moich długoletnich badań dotyczących oceny wpływu genetycznie uwarunkowanej wydolności przebiegu procesów metabolicznych utleniania i acetylacji określanych fenotypami oksydacji i acetylacji na ryzyko wystąpienia zespołów neurologicznych i psychiatrycznych, takich jak: zespoły korzeniowe i schizofrenia.

Z przedstawionych powyżej informacji wynika kliniczne znaczenie farmakogenetyki w farmakoterapii.

Biorąc pod uwagę brak informacji na temat znaczenia klinicznego farmakogenetyki w zespołach neurologicznych i psychiatrycznych zająłem się tym problemem.

Zagadnienie zastosowania farmakogenetyki w farmakoterapii przedstawię na przykładzie zespołów korzeniowych jako przykładu zespołu neurologicznego i schizofrenii jako zespołu psychiatrycznego.

Badanie farmakogenetyczne schizofrenii scharakteryzuję na przykładzie badania fenotypu oksydacji. Badanie farmakogenetyczne zespołów korzeniowych omówię na podstawie badania fenotypu acetylacji.

Badania fenotypu oksydacji wykazały istnienie w grupie 46 chorych na schizofrenię, dwóch grup o różnych fenotypach oksydacji: 86,9% ekstensywnych, szybkich metabolizerów sparteiny (40 osób) oraz 13,1% słabych, wolnych metabolizerów sparteiny (6 osób).

Odsetek ekstensywnych metabolizerów (86,9%) był wyraźnie mniejszy w grupie chorych na schizofrenię niż w grupie kontrolnej, zdrowych ochotników (91,2%) (tab. 7). Różnica ta, choć widoczna, nie jest statystycznie istotna ($\chi^2=0,75$, $p>0,53$, N.S.).

Tabela 7. Częstość występowania ekstensywnego (EM) i słabego (PM) fenotypu oksydacji u osób chorych na schizofrenię i u osób zdrowych.

Grupa	EM		PM		Ogółem	
	n	%	n	%	n	%
Osoby chore na schizofrenię	40	86,9	6	13,1	46	100
Osoby zdrowe	146	91,2	14	8,8	160	100

Względne ryzyko zachorowania na schizofrenię, wyrażone za pomocą proporcji szans (odds ratio - OR) jest prawie dwa razy większe ($OR=1,67$) dla osób o wolnym fenotypie utleniania w porównaniu z osobami o szybkim fenotypie utleniania.

W 100 osobowej grupie chorych na zespoły korzeniowe (dyskopatie, radikulopatie) badania fenotypu acetylacji wykazały istnienie dwóch grup osób o różnych fenotypach acetylacji: 85% szybkich acetylatorów (85 osób) oraz 15% wolnych acetylatorów (15 osób).

Odsetek szybkich acetylatorów w grupie osób z zespołami korzeniowymi (85%) był większy niż u zdrowych ochotników u których wynosił (51%). Odsetek wolnych acetylatorów (15%) w grupie chorych z zespołami korzeniowymi był mniejszy niż u zdrowych ochotników (49%).

Odsetek szybkich i wolnych acetylatorów w grupie chorych z zespołami korzeniowymi różnił się w sposób wysoce statystycznie istotny w porównaniu do odsetka szybkich i wolnych acetylatorów w grupie osób zdrowych. Matematyczna analiza wyników za pomocą testu χ^2 wykazała istotność różnicy przy $p<0,0001$ ($\chi^2=18,7530$) (tab. 8).

Tabela 8. Częstość występowania szybkiego (RA) i wolnego (SA) fenotypu acetylacji u osób chorych na zespoły korzeniowe i osób zdrowych.

Grupa	Szybcy acetylatorzy (RA)		Wolni acetylatorzy (SA)		Ogółem	
	n	%	n	%	n	%
Osoby chore na zespoły korzeniowe	85	85 ^{xxx}	15	15	100	100
Osoby zdrowe	31	51	29	49	60	100

^{xxx} - statystyczna istotność różnicy w porównaniu z osobami zdrowymi przy $p < 0,0001$.

Względne ryzyko zachorowania na zespoły korzeniowe, wyrażone za pomocą proporcji szans (odds ratio = OR) jest prawie 5,5 razy większe ($OR=5,31$) dla osób o szybkim fenotypie acetylacji w porównaniu z osobami o wolnym fenotypie acetylacji.

Na podstawie przedstawionych wyników badań fenotypu acetylacji u chorych na zespoły korzeniowe można stwierdzić, że istnieje predyspozycja osób z szybkim fenotypem acetylacji do zapadalności na tę chorobę.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma żadnych danych na temat fenotypu acetylacji w zespołach korzeniowych.

Utlanianie i acetylacja leków jako składowe metabolizmu leków charakteryzują się dużymi zaburzeniami ich eliminacji.

Następstwem tych zaburzeń biotransformacji niektórych leków (stosowanych np. w leczeniu zespołów korzeniowych, schizofrenii) są znaczne różnice osobnicze wartości stężenia stacjonarnego w surowicy krwi, mimo podania tej samej dawki leku. W związku z tym staje się bardziej zrozumiałe, dlaczego u niektórych chorych ta sama standardowa dawka leku jest mniej skuteczna, a u innych wywołuje niebezpieczne objawy niepożądane.

Na podstawie przedstawionych powyżej wyników badania fenotypu oksydacji chorych na schizofrenię i fenotypu acetylacji pacjentów z zespołami korzeniowymi można również przewidzieć predyspozycję (szczególnie zespoły korzeniowe) do zapadalności na te choroby.

Wyżej wymienione przykłady nie wyczerpują listy genetycznych uwarunkowań reakcji na lek. Jednym z przedstawionych elementów zindywidualizowanego leczenia powinno być branie pod uwagę możliwości odmiennej niż przeciętna, zdeterminowanej dziedzicznie reaktywności chorego.

Jakkolwiek genetycznie uwarunkowany polimorfizm metabolizmu leków jest tylko jedną z przyczyn osobniczych różnic w reagowaniu na leki, ma on jednak ogromne znaczenie w odniesieniu do niektórych powszechnie stosowanych leków i będzie miał prawdopodobnie także znaczenie w odniesieniu do innych.

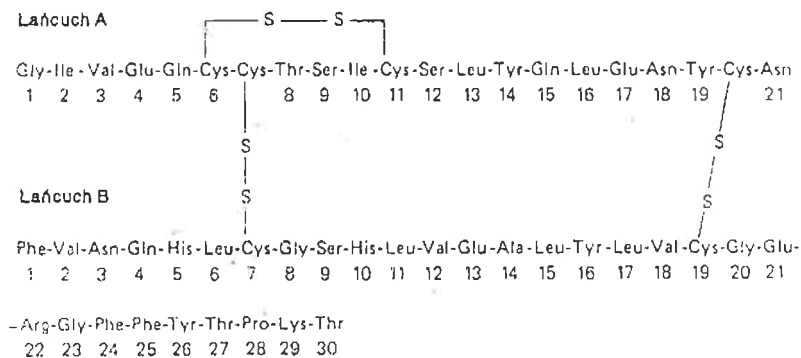
Retrospektywne fenotypowanie chorych może być przydatne w wyjaśnianiu różnych powikłań polekowych. Nie ulega jednak wątpliwości, że ważniejsze z punktu widzenia znaczenia klinicznego jest fenotypowanie prospektywne. Określanie fenotypu metabolicznego przed rozpoczęciem terapii lekiem, który jest w sposób polimorficzny metabolizowany przez utlenienie lub acetylację, pozwala na określenie wydolności metabolicznej wątroby i na identyfikację osób z fenotypem PM, czyli chorych większego ryzyka w aspekcie powikłań, a więc działania toksycznego lub objawów niepożądanych po zastosowaniu danego leku. Ponadto oznaczanie współczynnika metabolicznego u chorych może pozwolić na ustalenie właściwej dawki leku i uczynienie takiej indywidualizowanej farmakoterapii bardziej skuteczną i bezpieczną.

Piśmiennictwo u autora.

Biofarmaceutyczne aspekty preparatów insulinowych oraz analogów insuliny ludzkiej

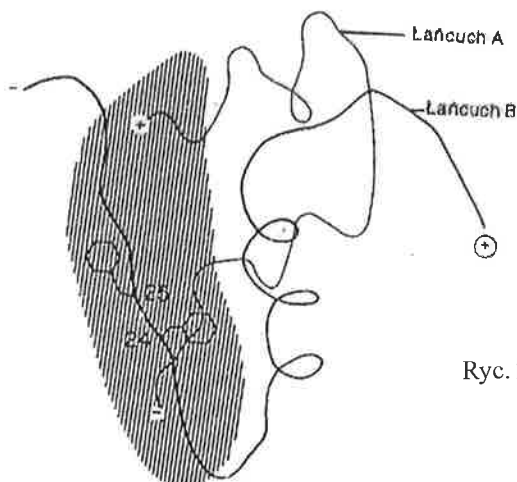
W cukrzycy typu I trzustka nie wytwarza w komórkach β wysp Langerhansa insuliny. Podstawowym postępowaniem leczniczym jest podawanie tego naturalnego hormonu trzustkowego. W przypadku cukrzycy typu II insulina jest wydzielana ale równocześnie występuje u tych chorych insulinooporność. Może ona być podawana wspomagająco.

Cząsteczka insuliny ludzkiej jest zbudowana z 51 aminokwasów, tworzących dwa łańcuchy peptydowe A i B. Łańcuch A jest zbudowany z 21, a łańcuch B z 30 aminokwasów. Oba łańcuchy są ze sobą połączone dwoma mostkami disiarczkowymi utworzonymi przez grupy tiolowe cysteiny. W jej cząsteczce występuje również w łańcuchu A jeden wewnętrzny mostek disiarczkowy. Schematyczną budowę cząsteczki insuliny przedstawia rycina 1.



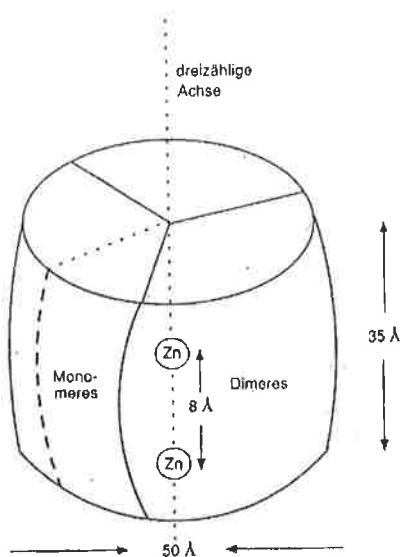
Ryc.1. Kowalencyjna struktura i skład aminokwasowy insuliny ludzkiej.

Budowa cząsteczki insuliny jest w rzeczywistości bardziej złożona. W wyniku oddziaływania międzymolekularnego aminokwasów występujących w łańcuchach A i B cząsteczki, jej łańcuchy peptydowe tworzą charakterystyczną strukturę przestrzenną. Obraz przestrzenny uzyskany w badaniach krystalograficznych przedstawia rycina 2.



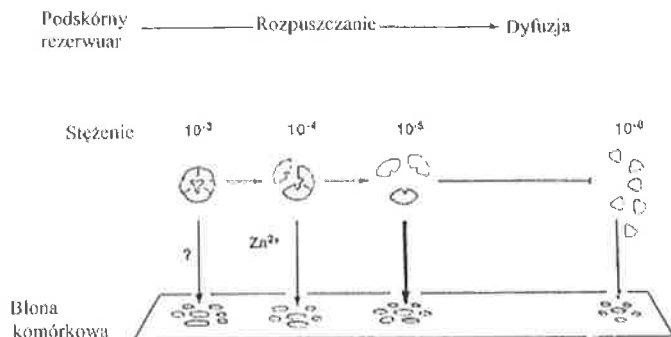
Ryc. 2. Przestrzenna budowa cząsteczki insuliny ludzkiej, zakreskowany obszar należy do najbardziej biologicznie aktywnej części cząsteczki tego hormonu.

Molekuły insuliny cechują się specyficznymi właściwościami. Pojedyncze cząsteczki oddziałują między sobą tworząc bardziej złożone jednostki. Sześć cząsteczek insuliny oraz dwa kationy cynku ulegają asocjacji w wyniku czego powstaje heksamer insuliny, którego schematyczną budowę przestrzenną przedstawiono na rycinie 3.



Ryc. 3. Schemat budowy przestrzennej heksameru insuliny ludzkiej.

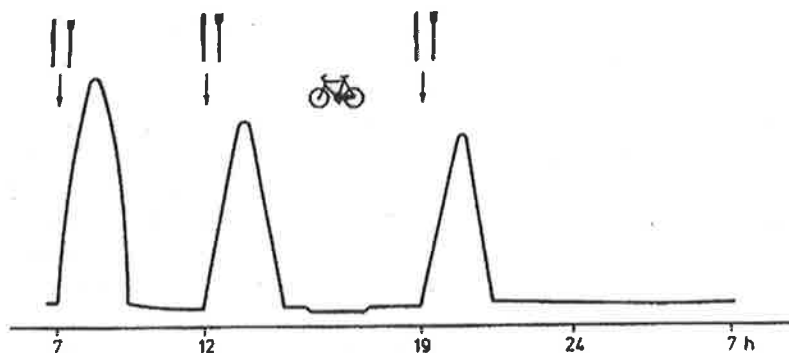
Insulina w postaci heksameru jest fizjologicznie nieaktywna. Działanie farmakologiczne wykazują jej monomery, które powstają w wyniku dysocjacji heksamerów, przy czym proces ten przebiega etapowo. Jak widać z ryc. 4 dimery insuliny występują na poziomie stężenia molekularnego 10^{-5} a monomery odpowiednio na poziomie stężenia 10^{-8} .



Ryc. 4. Przebieg dysocjacji heksameru insuliny ludzkiej do dimerów i monomerów w zależności od stopnia rozcieńczenia.

Po zaaplikowaniu preparatu insulinowego heksamery ulegają stopniowemu rozcieńczaniu i dysocjują najpierw do dimerów a po dalszym rozcieńczeniu do monomerów. Dopiero monomery wykazują działanie hipoglikemizujące. Proces ten jest między innymi przyczyną opóźnienia początkowego czasu działania preparatów insulinowych po ich zaaplikowaniu.

Zapotrzebowanie organizmu na insulinę nie jest jednakowe w ciągu całej doby. Zależy ono od aktywności fizycznej organizmu oraz okresów przyjmowania posiłków a przede wszystkim od ich składu, szczególnie pod względem zawartości węglowodanów. Zależność ta, podobnie jak w przypadku innych hormonów, działa na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Pojawienie się glukozy w krwi wyzwała wydzielanie insuliny z trzustki do krwioobiegu proporcjonalnie do jej stężenia, spadek stężenia glukozy hamuje wydzielanie insuliny przez trzustkę. Zależność tę w czasie dobowego cyklu w przypadku zdrowego organizmu obrazuje ryc. 5.



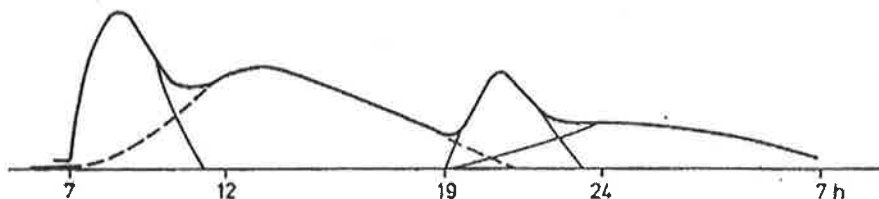
Ryc. 5. Dobowe zmiany stężenia insuliny w krwi u zdrowego człowieka w zależności od jego aktywności fizycznej i okresów przyjmowania posiłków.

W czasie spoczynku i małej aktywności fizycznej zapotrzebowanie na ten hormon utrzymuje się mniej więcej na jednakowym poziomie - rycina 5. Obniża się ono

nieznacznie w czasie wysiłku fizycznego w godzinach popołudniowych gdyż część glukozy jest zużywana przez organizm jako materiał energetyczny. W czasie posiłków natomiast przyjmowanych klasycznie trzy razy dziennie poziom insuliny wzrasta bardzo szybko do określonego optimum a następnie obniża się do poziomu wyjściowego równoległe do zmian stężenia glukozy, jest to tzw. poziom podstawowy. Maksyma poziomu insuliny w krwi związane z przyjętymi posiłkami trwają po kilka godzin.

Glukoza dostarczana do organizmu w czasie posiłku tylko częściowo ulega pod wpływem insuliny zmagazynowaniu w wątrobie w postaci glikogenu. Duża jej część zostaje przekształcona na energię a część w wyniku złożonych reakcji enzymatycznych jest odkładana w postaci tłuszczu. W czasie aktywności fizycznej glukoza uwalnia się z glikogenu w ilości zależnej od zapotrzebowania.

Niedobór lub całkowity brak insuliny u diabetyków jest wyrównywany lub zastępowany przez jej podawanie w formie iniekcji. Dla zapewnienia optymalnego zapotrzebowania organizmu na ten hormon insulina powinna być tak dawkowana aby jej poziom w ciągu całej doby był zbliżony do poziomu fizjologicznego - rycina 5. W dużym stopniu zapewniają to nowoczesne preparaty insulinowe. Stało się to możliwe po opracowaniu szeregu preparatów o zróżnicowanym mechanizmie działania, są to preparaty o krótkim, średnim oraz o przedłużonym czasie działania. Preparaty te umożliwiają sterowanie poziomem insuliny w krwi. Na rycinie 6 przedstawiono na całodobowej skali czasowej kształtowanie się poziomu insuliny u diabetyka uzyskanego po zastosowaniu złożonych preparatów insulinowych.



Ryc. 6. Obraz całodobowego poziomu insuliny u diabetyka uzyskany przez zastosowanie złożonych preparatów insulinowych i sposobu ich dawkowania.

Taki poziom hormonu uzyskano po podaniu przed śniadaniem mieszaniny krótko i długo działających insulin, tzw. bolus, a przed kolacją preparat zawierający tylko krótko działającą insulinę. Możemy tu zauważyć wysoki pik stężenia insuliny w porze śniadaniowej odpowiadający w przybliżeniu poziomowi przedstawionemu na rycinie 5, jednak przeciągnięty w czasie. Ten poziom został osiągnięty za pomocą składnika insuliny szybko ale krótko działającej. W czasie godzin obiadowych widzimy pojawienie się maksimum stężenia insuliny, wymaganego w tym czasie poziomu około obiadowego. Jednak szczyt ten nie jest tak ostry jak w przypadku poziomu fizjologicznego - rycina 5. Został on osiągnięty pod wpływem opóźnionego uwalniania insuliny ze składnika o przedłużonym działaniu. Pik wieczorny pochodzi od dodatkowego podania preparatu zawierającego insulinę szybko ale krótko działającą. Poziom spoczynkowy insuliny oraz w czasie wysiłku fizycznego utrzymuje się na określonym poziomie dzięki składnikowi o przedłużonym działaniu.

W leczeniu preparatami insulinowymi istotne zagadnienie stanowi tzw. nocne stężenie insuliny, które jest bardzo ważne dla diabetyków. Utrzymanie tego poziomu insuliny zapewniają preparaty o przedłużonym działaniu tzw. bazal. Zapobiegają one niebezpiecznej hiperglikemii. Przedawkowanie tego hormonu może jednak doprowadzić do niekorzystnej hipoglikemii nocnej.

Produkowane preparaty stwarzają możliwość sterowania poziomem insuliny u tych chorych. Tylko dwukrotne podanie insuliny w ciągu doby daje diabetykom dość duży komfort w przyjmowaniu insuliny, iniekcje te mogą wykonać w zasadzie w domu. Już trzykrotne przyjmowanie insuliny w ciągu dnia sprawia chorym niewątpliwie pewien dyskomfort. Stężenie insuliny u diabetyków, jak to wynika z ryciny 6, można jednak ustawić w sposób zbliżony do poziomu fizjologicznego.

Do tego celu opracowano szereg preparatów o zróżnicowanym mechanizmie uwalniania insuliny oraz kilka preparatów opartych na zmodyfikowanej insulinie ludzkiej. Ponadto dużym ułatwieniem w przypadku konieczności dodatkowego przyjmowania insuliny są produkowane autostrzykawki tzw. peny przypominające swym wyglądem zewnętrznym długopis. Przy ich pomocy pacjent może w sposób dyskretny wykonać zastrzyk w dowolnej porze dnia. Duże ułatwienie dawkowania insuliny zapewniają pompy insulinowe. W zależności od stopnia ich zautomatyzowania diabetyk może dość precyzyjnie sterować aplikowaniem preparatu insulinowego. W wyniku zaawansowanych prac badawczych ukazały się ostatnio preparaty do aplikowania insuliny na drodze alternatywnego podania w stosunku do iniekcji np. na drodze wziewnej, trwają również badania nad preparatami do podania donosowego.

Do pewnego czasu insulina była jedynie pozyskiwana z materiału zwierzęcego. Jej skład aminokwasowy nie jest jednak identyczny ze składem aminokwasowym insuliny ludzkiej. W tabeli 1 został zestawiony przykładowo skład aminokwasowy insulin różnych gatunków ssaków.

Tabela 1. Różnice w składzie aminokwasowym cząsteczki insuliny pomiędzy poszczególnymi gatunkami ssaków.

Gatunek	Różnice w sekwencji aminokwasowej w stosunku do insuliny ludzkiej	
	Łańcuch A Aminokwas w pozycji 8-----9-----10	Łańcuch B Aminokwas w pozycji 30
Człowiek	Thr-----Ser-----Ile	Thr
Świnia, pies,	Thr-----Ser-----Ile	Ala
Królik	Thr-----Ser-----Ile	Ser
Krowa, koza	Ala-----Ser-----Val	Ala
Owca	Ala-----Gly-----Val	Ala
Koń	Thr-----Gly-----Ile	Ala
Wieloryb	Ala-----Ser-----Thr	Ala

Skład aminokwasowy insuliny wieprzowej oznaczanej przez S od suillus i wołowej oznaczanej symbolem B od bovinum różni się nieznacznie pod tym względem od składu insuliny ludzkiej. Te insuliny były do niedawna wyłącznie stosowane w leczeniu cukrzycy. Pod ich wpływem mogły się jednak pojawić pewne niepożądane działania.

Obecnie obok insuliny zwierzęcych znajdują zastosowanie coraz szerzej preparaty insulinowe przyrządzane z insuliny ludzkiej. Insulinę ludzką otrzymuje się głównie dwoma metodami: na drodze inżynierii genetycznej za pomocą zmodyfikowanych drożdży *Saccharomyces cerevisiae* lub bakterii *Escherichia coli*, jest to tzw. insulina ludzka biosyntetyczna oznaczana symbolem BHI (biosynthetic human insulin) oraz przez enzymatyczne przekształcenie insuliny wieprzowej, jest to tzw. insulina ludzka półsyntetyczna - SHI (semisynthetic human insulin).

Stosowane w leczeniu insuliny pochodzenia zwierzęcego są obecnie preparatami o wysokim stopniu oczyszczenia. Zostały wprowadzone do leczenia na miejsce tzw. insulin konwencjonalnych wcześniej stosowanych.

Insulinum ChO-S czyli insulina wieprzowa (S) jest oczyszczana (O) metodą jednostopniowej chromatografii (Ch) żelowej. Zostają w ten sposób usunięte zanieczyszczenia białkowe a zawartość związków proinsulinopodobnych zostaje zmniejszona około 15 razy w stosunku do ich zawartości w insulinach konwencjonalnych oraz zostaje znacznie obniżona zawartość glukagonu i peptydu trzustkowego. Preparaty te są dodatkowo opatrzone indeksem *Insulinum single peak* co oznacza, że na chromatogramie szczyt odpowiadający insulinie jest oddzielony od pików innych zanieczyszczeń. W przypadku preparatów typu ChO-S nie jest on jednak jednorodny, zawiera oprócz insuliny dezamidoinsulinę, jest to insulina zawierająca w pozycji 21 łańcucha A kwas asparaginowy zamiast asparaginy oraz zawiera argininoinulinę w której do aminokwasu w pozycji 30 łańcucha B dołączona jest jedna lub dwie cząsteczki argininy pochodzącej z polipeptydu C, tzw. segmentu łączącego występującego w proinsulinie.

Insulinum WO-S alto depuratum jest preparatem wysoko oczyszczonym (WO) metodą nisko i wysoko ciśnieniowej chromatografii cieczowej. W tym procesie zostaje 10-cio krotnie obniżona zawartość związków proinsulinopodobnych w stosunku do insulin ChO-S, czyli około 150 razy w stosunku insuliny konwencjonalnej. Całkowicie zostają usunięte glukagon i peptydy trzustkowe. Jest to podkreślone jako „alto depuratum” czyli wysoko, w pełni oczyszczony. A dodatkowo indeks *Insulinum monocomponent* podkreśla o jej jednorodności. Są to tak zwane insuliny monokomponentne oznaczane symbolem MC lub RA jako rzadko antygenowe. Tak oczyszczone preparaty insulinowe praktycznie nie wykazują działań niepożądanych np. odczynu na obce białko. Mogą jednak zawierać śladowe ilości dezamidoinsuliny, która powstaje już po oczyszczeniu chromatograficznym w czasie dalszych procesów technologicznych.

Preparaty insulinowe do wstrzyknięć

Preparaty insulinowe do podawania w postaci iniekcji opierają się właściwie na kilku podstawowych postaciach fizykochemicznych insuliny. Należą do nich:

Insulinum solutio neutralis - otrzymuje się przez rozpuszczenie kryształów cynkowej insuliny wieprzowej w wodzie, roztwór ma pH 7 - 7,7. Insulina rozpuszcza się słabo w wodzie, a jej roztwór otrzymuje się w specjalnym zabiegu technologicznym. Jako środek konserwujący zawiera fenol. Stanowi ona preparat insuliny, której działanie pojawia się szybko ale ma krótki okres działania. Może być podawana podskórnie, domięśniowo i dożylnie, a także łącznie w mieszaninie z insuliną izofanową ze względu na ten sam środek konserwujący.

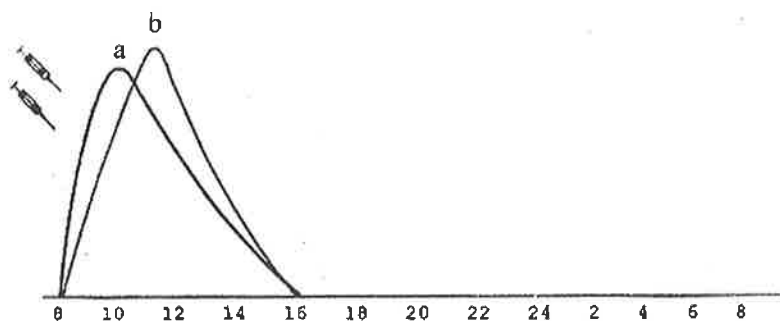
Insulinum maxirapid - jest to roztwór w buforze octanowym o pH 6,7 - 7,7 cynkowej insuliny krystalicznej pochodzenia wieprzowego. Środkiem konserwowującym jest Nipagina M. Wykazuje krótki okres działania ale pojawiający się szybko, preparat jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych, domięśniowych i dożylnych. Stosowany w mieszaninie z insulinami lente, semilente oraz ultralente, które również są produkowane w takim samym buforze oraz konserwowane nipaginą M.

Insulinum semilente - zawiera bezpostaciową cynkową insulinę wieprzową o średnicy cząstek około 3μ zawieszoną w buforze octanowym, jako środek konserwujący zawiera Nipaginę M. Stanowi ona preparat o pośrednim okresie działania do podawania podskórnego, stosowana dwa razy na dobę.

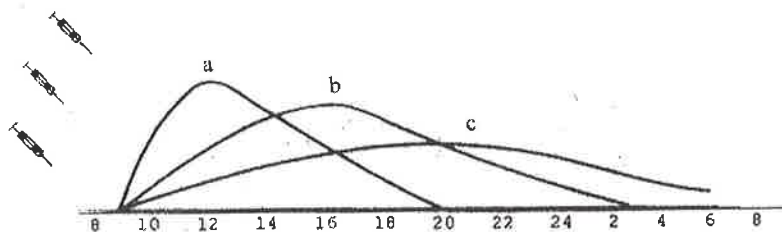
Insulinum lente - jest to mieszanina zawierająca 30% zawiesiny bezpostaciowej insuliny typu lente oraz 70% krystalicznej typu ultralente zawieszonych w roztworze buforu octanowego. Nipaginę M zastosowano jako środek konserwujący. Stanowi preparat o pośrednim czasie działania, lecz dłuższym niż Insulinum semilente, jest stosowana do wstrzyknięć podskórnych raz lub dwa razy na dobę.

Insulinum ultralente - jest to zawiesina cynkowej insuliny wieprzowej w postaci kryształów o średnicy około 40μ zawieszonych w roztworze buforu octanowego, konserwowana za pomocą Nipaginy M. Wykazuje długi okres działania, stosowana do wstrzyknięć podskórnych raz na dobę. Służy do utrzymania podstawowego stężenia insuliny w surowicy, wymagany poziom ustala się po dwóch do trzech dniach stosowania.

Na rycinie 7 został przedstawiony poziom insuliny w krwi uzyskany po podaniu krótko działających preparatów zawierających roztwory insuliny krystalicznej a na rycinie 8 preparatów zawierających zawiesiny insuliny bezpostaciowej i krystalicznej.



Ryc. 7. Poziomy insuliny w krwi na tle całodobowej skali godzinowej uzyskane po podskórnym podaniu preparatów; a - Insulinum solutio neutralis, b - I. maxirapid.



Ryc. 8. Poziomy insuliny w krwi na tle całodobowej skali godzinowej uzyskane po podskórnym podaniu preparatów; a - Insulinum semilente, b - I. lente, c - I. ultralente.

W działaniu preparatów insulinowych wyróżnia się trzy fazy działania hipoglikemizującego, to jest początek działania, następnie wyróżnia się czas maksymalnego działania, nazywany też szczytowym działaniem, a po nim następuje tzw. czas końcowego działania tego hormonu.

Działanie hipoglikemizujące zaczyna się wraz z pojawieniem się insuliny w krwioobiegu. Rośnie ono równoległe z wzrastającym stężeniem tego hormonu w krwi. Poziom insuliny w krwi uzyskany za pomocą poszczególnych preparatów insulinowych powinien być tak dobierany aby się pokrywał z jego zapotrzebowaniem w zależności od pojawiającego się poziomu glukozy. Zmiany stężenia glukozy w krwi przebiegają proporcjonalnie do zmieniającego się stężenia tego hormonu. W wyniku hipoglikemizującego działania insuliny obniża się poziom glukozy w krwioobiegu, który jest jakby lustrzanym odbiciem wzrastającego stężenia insuliny.

Początek działania hipoglikemizującego pojawia się najszybciej po podaniu insuliny w postaci obojętnego roztworu wodnego - Insulinum solutio neutralis, rycina 7. Jej działanie hipoglikemizujące pojawia się już po 15 min, jej stężenie w osoczu szybko wzrasta, z tego względu może być stosowana w celach interwencyjnych w nagłej hiperglikemii. Podobny profil stężenia w osoczu pojawia się pod wpływem preparatu Insulinum maxirapid, jej początek działania pojawia się nieco później bo po 20 do 30 minutach. Preparaty te służą głównie do wstrzyknięć przed posiłkami ze względu na większe zapotrzebowania w tym czasie na ten hormon oraz jako dodatki do insuliny długo działających. Ich maksymalne działanie trwa krótko i wynosi od 2 do 5 godzin a więc pokrywa się w przybliżeniu z czasem zapotrzebowania na ten hormon związany z posiłkiem na skutek zwiększonego wchłaniania glukozy, co wynika z porównania rycin 5 i 6. Również spadek stężenia hormonu przebiega stosunkowo szybko a czas końcowego działania zanika po 6 do 8 godzinach.

W przypadku preparatów insulinowych w postaci zawiesin początek działania hipoglikemizującego następuje później niż w przypadku poprzednich preparatów. Jest to spowodowane czasem potrzebnym do rozpuszczenia zawiesiny i wchłonięcia insuliny do krwioobiegu oraz dysocjacji heksamerów do dimerów i dalej do monomerów. Szybciej ulega rozpuszczaniu zawiesina bezpostaciowa o dużej powierzchni rozpuszczania, wolniej rozpuszcza się zawiesina krystaliczna, której powierzchnia właściwa zależy od wielkości kryształów. Od tych właściwości jest uzależniona szybkość działania poszczególnych preparatów insulinowych w postaci zawiesiny.

Po podaniu preparatu Insulinum semilente, będącej zawiesiną bezpostaciową, początek działania hipoglikemizującego występuje po 1 do 1,5 godziny - rycina 8. W przypadku Insulinum lente, sumuje się wolniejsze rozpuszczanie kryształów oraz szybsze niewielkiej ilości zawiesiny bezpostaciowej, toteż jej działanie pojawia się po 1,5 do 2,5 godzinach, a najpóźniej działanie tego hormonu pojawia się w przypadku Insulinum ultralente - dopiero po 1,5 do 3 godzinach w związku z powolnym rozpuszczaniem zawiesiny krystalicznej.

Również czas maksymalnego działania hipoglikemizującego po podaniu tych preparatów jest dłuższy niż roztworów insuliny. W przypadku insuliny o pośrednim czasie działania jak semilente oraz lente czas maksymalnego działania mieści się kolejno w granicach 5-7,5 oraz 8-12 godzin, a ultralente od 12 do 17 godzin, co jest widoczne na rycinie 8.

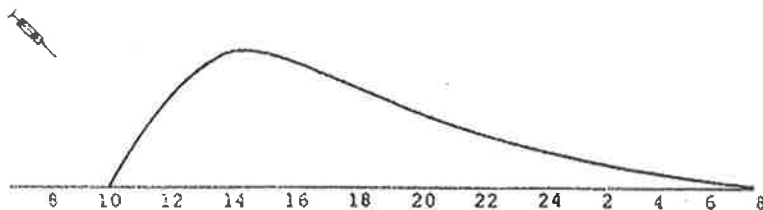
Podobnie wraz z opóźnieniem początkowego działania oraz z przedłużeniem czasu maksymalnego działania tych preparatów, wydłuża się czas końcowego działania hipoglikemizującego i może on wynosić dla poszczególnych preparatów, w zależności od rodzaju kryształów insulinowych od 7,5 do 30 godzin.

Preparaty zawierające kompleksy insuliny z białkami.

Insulina tworzy kompleksy z zasadowymi białkami jak protamina otrzymywana z nasienia ryb oraz z globiną, które znalazły praktyczne zastosowanie. W lecznictwie korzystano również z kompleksów insuliny z surfenem, który jest syntetyczną pochodną mocznika.

Obecnie są stosowane preparaty zawierające kompleks insuliny z protaminą pod nazwą Insulinum isophanicum. Izos oznacza w języku starogreckim równy, jednakowy, a phanos - obecny, ukazujący się. Nazwa izophanos oznacza więc obecność w równych ilościach, oznacza to iż w insulynie izofanowej zawartość insuliny, cynku i protaminy znajdują się w stosunkach stechiometrycznych. Podkreślenie izophanos wprowadzono dlatego, że początkowo produkowano go z nadmiarem jednego ze składników, ze względu na niski stopień oczyszczenia insuliny. Spotyka się go również pod nazwą insuliny izofanowej NPH. Symbol N oznacza neutral, pH buforu fosforanowego wynosi 7,3 - 7,4, P odnosi się do protaminy a H oznacza Hagedorn, jest to nazwisko twórcy insuliny izofanowej. W ten sposób upamiętniono jego znaczący wkład w badania nad insuliną. W postaci izofanowej jest stosowana insulina ludzka niezależnie od metody otrzymywania oraz ludzkie insuliny modyfikowane o krótkim czasie działania a z pośród insulin pochodzenia zwierzęcego jest stosowana insulina wieprzowa o najwyższym stopniu oczyszczenia,

Poziom tego hormonu w krwi uzyskany pod wpływem izofanowego kompleksu z protaminą przedstawiono na rycinie 9.



Ryc. 9. Poziom insuliny w krwi na tle całodobowej skali godzinowej po podskórnym podaniu jej kompleksu z protamina.

Insulina izfanowa należy do preparatów o pośrednim czasie działania. Początek działania hipoglikemizującego pojawia się po 1 - 2 godzinach od podania i jest podobny jak po podaniu Insulinum semilente. Szczyt maksymalnego działania pojawia się w 4-tej godzinie i jest analogiczny do preparatu semilente, a czas maksymalnego działania pokrywa się z preparatem Insulinum lente. Insulina izofanowa jest zaliczana według jednych źródeł do preparatów o średnim czasie działania a innych do długo działających.

Jest stosowana podskórnie raz lub dwa razy na dobę a najczęściej w mieszaninie z roztworem insuliny obojętnej w różnych stosunkach ilościowych. W tym preparacie zastosowano fenol jako środek konserwujący podobnie jak w obojętnym roztworze wodnym. Dzięki temu oba te preparaty można mieszać w dowolnych proporcjach.

Dotychczas omówione preparaty insulinowe stanowią podstawę szerokiego asortymentu insulin produkowanych przez poszczególne firmy pod różnymi nazwami, będącymi roztworami wodnymi lub buforowanymi, zawiesinami bezpostaciowymi lub krystalicznymi bądź kompleksami zawieszonymi w roztworach buforowych. Te proste preparaty insulinowe są produkowane z insulin zwierzęcych lub ludzkich, przy czym produkty zwierzęce są stopniowo zastępowane przez ich ludzki odpowiednik. Różnić się mogą między sobą rodzajem buforu oraz zastosowanym środkiem konserwującym oraz innymi składnikami np. dodatkiem glicerolu itp.

Jest stosowana zasada mieszania insulin pochodzących wyłącznie od tego samego producenta z równoczesnym bezwarunkowym przestrzeganiem wskazówek dotyczących mieszania poszczególnych preparatów jak i przestrzegania kolejności pobierania poszczególnych preparatów do strzykawki. Ta zasada nie dotyczy podawania w oddzielnej iniekcji poszczególnych preparatów insulinowych

Dwufazowe mieszanki preparatów insulinowych

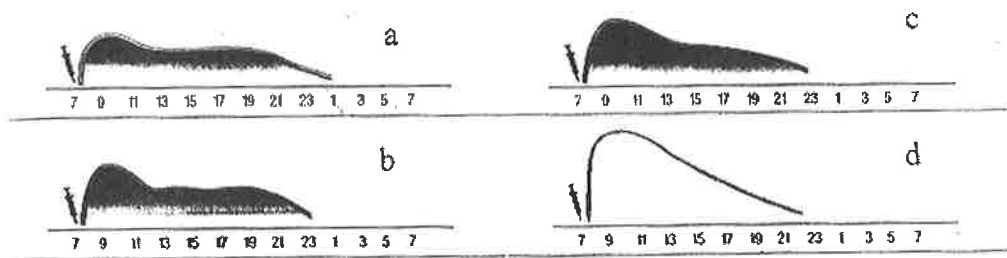
Preparaty insulinowe zwierzęce bądź ludzkie stanowią jakby produkty wyjściowe do wytwarzania całego asortymentu insulin dwufazowych, które są mieszaniną zwykle roztworu insuliny oraz zawiesiny insuliny izofanowej.

Z przedstawionych wyżej rycin 7 i 8 obrazujących profile poziomu insuliny w krwi po podaniu pojedynczych dawek poszczególnych preparatów tego hormonu wynika, że nie zapewniają one jego dobowego fizjologicznego zapotrzebowania. Żeby dostosować w przybliżeniu poziom insuliny w krwi do jej poziomu wymaganego w ciągu całej doby

są produkowane preparaty zawierające mieszaniny insuliny szybko ale krótko działających z insulinami działającymi w sposób przedłużony. Są to tak zwane insuliny dwufazowe. Dzięki temu pacjent nie musi samodzielnie mieszać poszczególnych preparatów.

W zależności od stosunku ilościowego tych insuliny w preparacie można uzyskać różne profile poziomu insuliny w krwi. Uzyskane poziomy stężenia tego hormonu po podaniu wykazują dwie fazy działania. W pierwszej fazie pojawia się szczyt stężenia insuliny pochodzący od roztworu insuliny szybko i krótko działającej a następnie w drugiej fazie poziom ten jest podtrzymywany przez zawieszinę insuliny wolno działającej. Ostateczny poziom tego hormonu jest sumą stężeń pochodzących od obu składników. Po ich zastosowaniu uzyskany profil jest podobny do fizjologicznego poziomu tego hormonu w poszczególnych okresach zapotrzebowania organizmu.

Na rycinie 10 przedstawiono przykładowo stężenia insuliny w krwi po podaniu jednorazowym preparatów dwufazowych o różnym składzie w postaci mieszanin szybko i długo działających insuliny.



Ryc. 10. Poziomy insuliny w krwi na tle całodobowej skali godzinowej uzyskane po podaniu podskórnym ludzkich insuliny dwufazowych, złożonych z roztworu obojętnego insuliny kolejno w stężeniach; a - 10, b - 20, c - 30, oraz d - 40% i ludzkiej insuliny izofanowej odpowiednio 90, 80, 70 oraz 60%.

Z analizy poziomów insuliny w krwi po jednorazowym podaniu wymienionych preparatów można wyróżnić po około 20 - 30 min, pochodzący od składnika rozpuszczonego, wyraźny pik stężenia hormonu analogiczny do zapotrzebowania w czasie posiłku. Wysokość szczytu maksymalnego stężenia insuliny w początkowym okresie jest zależna od procentowego udziału rozpuszczalnej insuliny szybko działającej w stosunku do insuliny długo działającej. Im udział tej pierwszej jest większy tym wysokość tego piku jest wyższa. Insulina długo działająca zapewnia jej poziom zapotrzebowania w okresie między posiłkami. Stosowanie takich preparatów zapewnia optymalne stężenie insuliny w czasie posiłku a następnie między posiłkami lub w czasie snu. Skład takiej mieszaniny można dobrać indywidualnie dla poszczególnego pacjenta. Najczęściej jest stosowana mieszanina zawierająca odpowiednio 30% i 70% poszczególnych składników.

Dobierając odpowiednio dodatkowe dawkowanie preparatów insulinowych krótko działających można otrzymać poziom tego hormonu w krwi przedstawiony na rycinie 6, który jest podobny do poziomu insuliny występujący w warunkach fizjologicznych rycina 5. Za pomocą odpowiedniego doboru preparatów insulinowych o określonej szybkości wchłaniania można sterować poziomem insuliny w krwi, zapewniając dość precyzyjnie dobowe zapotrzebowanie tego hormonu w okresach przyjmowania posiłku oraz między posiłkami.

Profilowanie poziomu insuliny w krwi sprawia jednak pewną niedogodność. Szczyt stężenia insuliny po podaniu jej roztworu pojawia się zwykle po około 20 - 30 minutach, pacjent musi skorelować z odpowiednim wyprzedzeniem podanie leku z przyjmowaniem posiłku.

Insuliny modyfikowane.

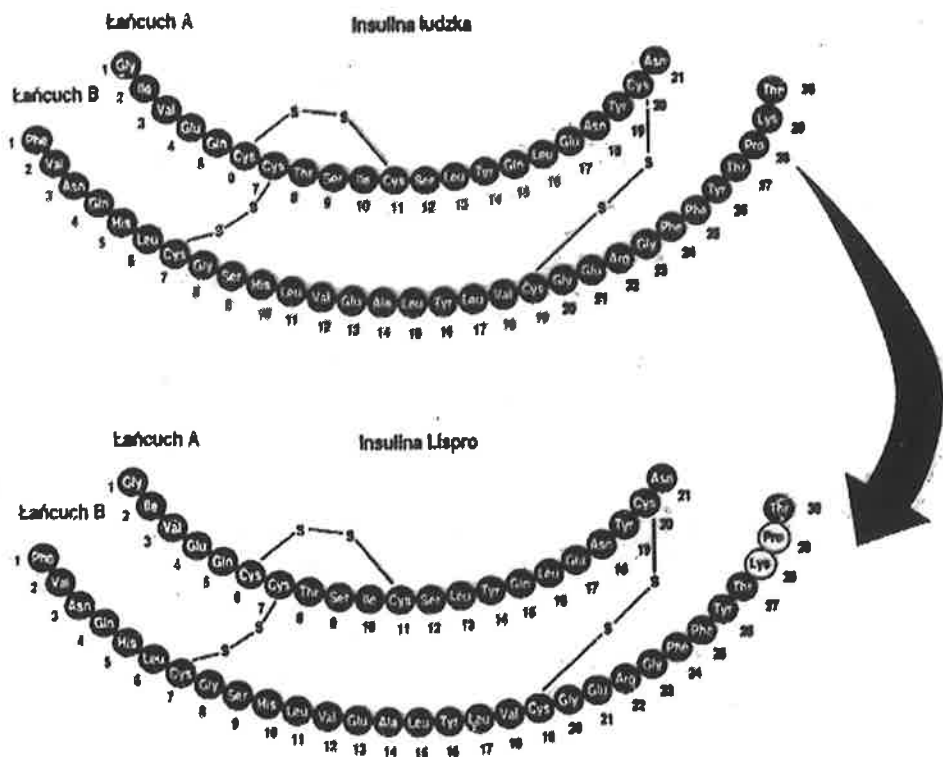
Stosowane preparaty insuliny ludzkiej jak i pochodzenia zwierzęcego umożliwiają diabetykom w miarę normalną jakość życia. Od pewnego czasu mają oni większy komfort w profilowaniu poziomu insuliny w krwi dzięki opracowaniu analogów insuliny ludzkiej, polegający na chemicznej modyfikacji jej cząsteczki, uzyskując charakterystyczny mechanizm działania.

Modyfikowane insuliny ludzkie o krótkim czasie działania.

Do tej grupy modyfikowanych insulin należy insulina lispro produkowana pod nazwą Humalog® firmy Eli Lilly, insulina aspart jako preparat Novolog® firmy NovoNordisk oraz insulina glulisine pod nazwą Apidra® produkowaną przez Eli Lilly.

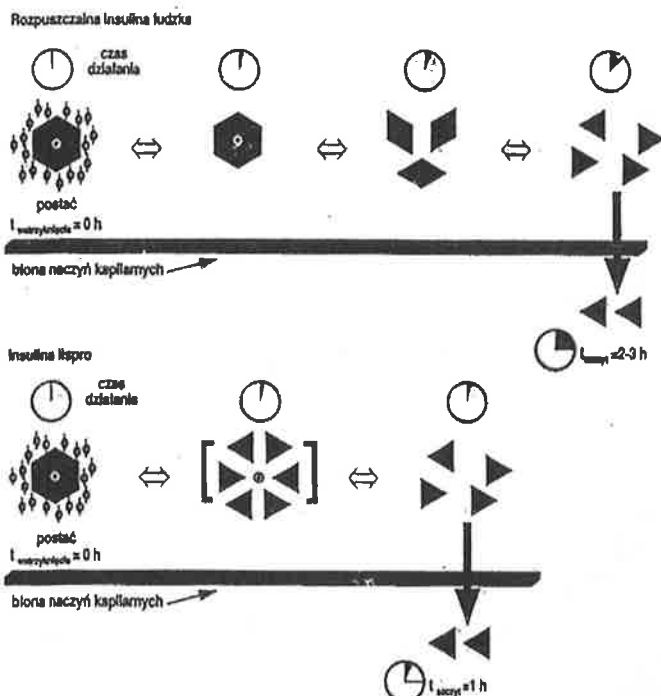
Analog insuliny ludzkiej lispro.

Analog tej insuliny otrzymano przez przestawienie w łańcuchu B insuliny ludzkiej w pozycjach 28 prolinę i 29 lizynę na kolejność lizyna - prolina, stąd nazwa lispro. Budowę zmodyfikowanej cząsteczki insuliny lispro przedstawiono na rycinie 11.



Ryc. 11. Kowalencyjna struktura cząsteczki i skład aminokwasowy insuliny lispro z uwzględnieniem dokonanych modyfikacji.

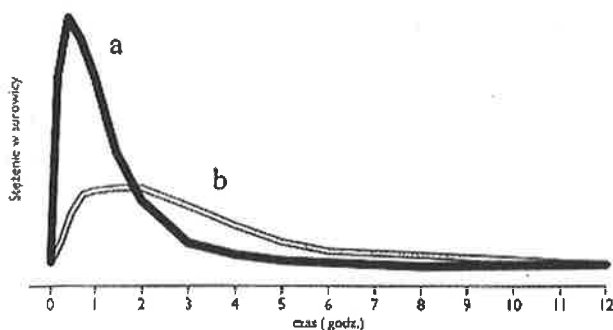
Końcowa część łańcucha B insuliny jest odpowiedzialna za asocjację i siłę wiązania jej cząsteczek do heksamerów oraz za szybkość jej dysocjacji do monomerów. Dzięki tej modyfikacji wiązania między monomerami są słabsze a dysocjacja heksamerów insuliny lispro poprzez dimery do monomerów następuje wcześniej bo już przy wyższym stężeniu pojawiają się w krwi. Zależność szybkości dysocjacji od stężenia heksamerów insuliny lispro przedstawiono na rycinie 12.



Ryc. 12. Przebieg dysocjacji heksamerów insuliny lispro do dimerów i monomerów w zależności od stopnia rozcieńczenia w porównaniu do dysocjacji insuliny ludzkiej.

Jak wynika z ryciny 12 w porównaniu do ryciny 4 dysocjacja od heksamerów do dimerów i monomerów następuje już przy wyższym stężeniu i w krótszym czasie. Obrazują to wskazówki na zamieszczonej tarczy zegarowej. Dzięki temu czas wystąpienia działania hipoglikemizującego pojawia się już po kilku minutach po podskórnym zaaplikowaniu.

Na rycinie 13 przedstawiono poziom insuliny lispro po jednorazowym podaniu w porównaniu do poziomu po podaniu roztworu insuliny ludzkiej.



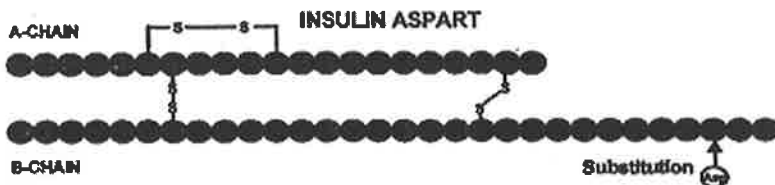
Ryc. 13. Poziomy w krwi; a - insuliny lispro w porównaniu do poziomu, b - roztworu insuliny ludzkiej uzyskanych po podskórnym podaniu.

Insulina lispro umożliwia szybkie wyrównanie zapotrzebowania na ten hormon, szybciej niż po podaniu roztworu insuliny ludzkiej, jej początek działania pojawia się już po 15 minutach. Szczyt działania trwa 40 do 60 minut, jest bardziej stromy i lepiej wyrównuje zapotrzebowanie na ten hormon w czasie posiłku. Może być ona podawana bezpośrednio przed lub nawet w czasie posiłku co daje pacjentowi zwiększony komfort w stosowaniu terapii insulinowej.

Mieszanina szybko działającej insuliny lispro z jej izofanowym kompleksem z protaminą, jest preparatem dwufazowym, stosowanym w wstrzykiwaczach, charakteryzuje się szybkim początkiem działania, produkowane jako Humalog Mix 25 oraz Humalog Mix 50, zawierają odpowiednio 25% względnie 50% szybko działającej insuliny lispro oraz odpowiednio 75% i 50% izofanowego kompleksu tej insuliny. Działanie hipoglikemizujące pojawia się już po 15 minutach, szybko też osiąga maksymalne działanie. Kompleks z protaminą zapewnia działanie przedłużone, które utrzymuje się do 15 godzin zapewniając podstawowy poziom insuliny w ciągu dnia oraz snu. Pod wpływem tych preparatów poziom insuliny kształtuje się podobnie jak pod wpływem insulin dwufazowych przedstawionych na rycinie 10.

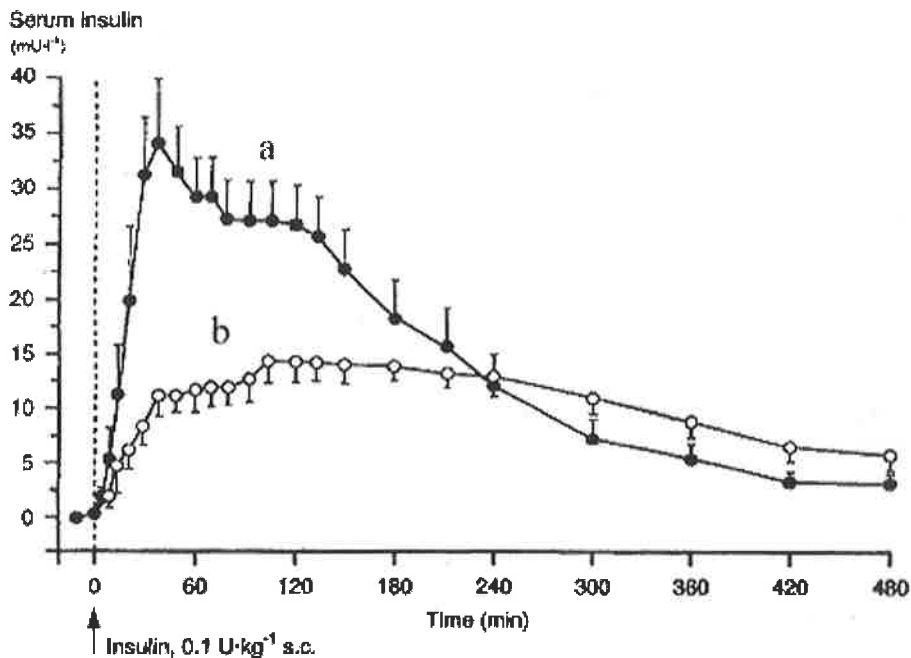
Analog insuliny ludzkiej aspart.

Uzyskano ją z insuliny ludzkiej przez zamianę w łańcuchu B proliny w pozycji 28 przez kwas asparaginowy. Budowę jej cząsteczki przedstawia rycina 14.



Ryc. 14. Kowalencyjna struktura i skład aminokwasowy cząsteczki insuliny aspart z uwzględnieniem dokonanych modyfikacji.

Czas wystąpienia działania hipoglikemizującego insuliny aspart jest krótszy niż po podaniu roztworu insuliny. Profil stężenia uzyskany po jej podskórnym podaniu w porównaniu do poziomu po podaniu roztworu insuliny ludzkiej przedstawiono na rycinie 15.

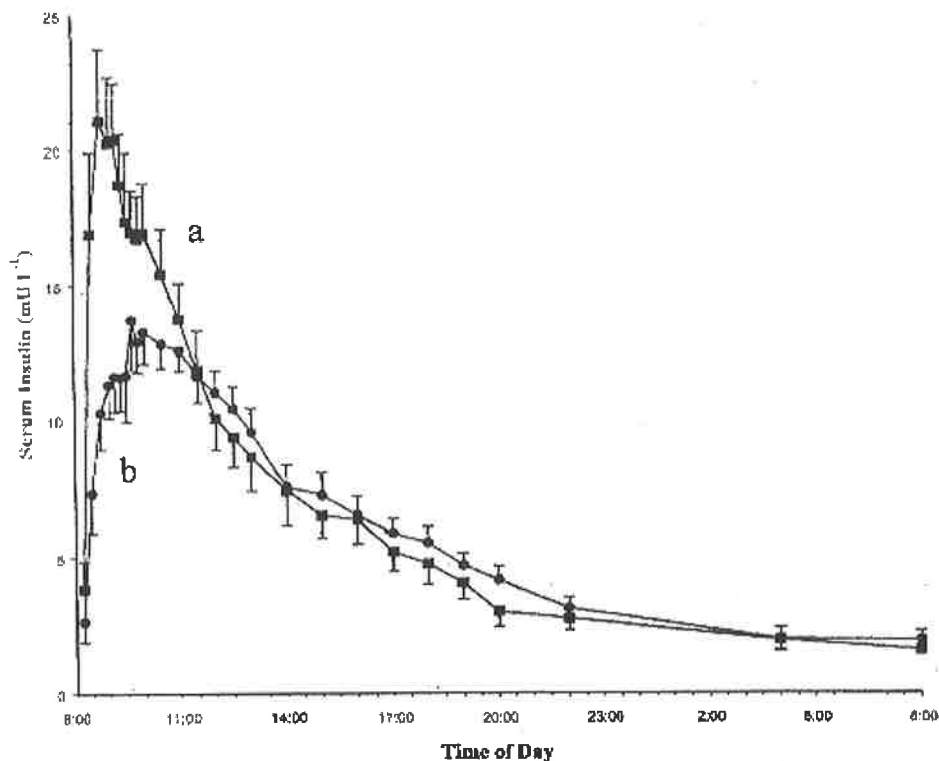


Ryc. 15. Poziomy w krwi; a - insuliny aspart w porównaniu do poziomu, b - roztworu insuliny ludzkiej uzyskanych po podskórnym podaniu.

Początek jej działania pojawia się po 10 - 20 minutach od podania, maksymalny efekt hipoglikemizujący występuje w ciągu 1 - 3 godzin, a jej całkowity czas działania trwa do 5 godzin. Początkowe stężenie tej insuliny wzrasta bardzo szybko i jest wyższe od stężenia preparatu porównawczego, którą stanowi roztwór insuliny ludzkiej. Spadek jej stężenia następuje wolniej niż insuliny lispro. Jest przeznaczona do wyrównywania stężenia insuliny w nagłym zapotrzebowaniu oraz w okresach posiłkowych.

Przemysł proponuje roztwory do wstrzykiwań metodą tradycyjną oraz w postaci fiolek stosowanych w wstrzykiwaczach lub za pomocą dozowników.

Wytwarzane są również preparaty dwufazowe zawierające 30% insuliny aspart oraz 70% zawiesiny tego analogu w postaci izofanowego kompleksu z protaminą. Oprócz szybkiego pojawienia się początkowego działania po 10 - 20 minutach, całkowity czas działania tej mieszaniny trwa do 24 godzin. Działanie to podtrzymuje kompleks tej insuliny z protaminą. Przykład porównania profilów stężeń dwufazowych preparatów insuliny aspart w porównaniu do analogicznego składu dwufazowego preparatu insuliny ludzkiej przedstawiono na rycinie 16.

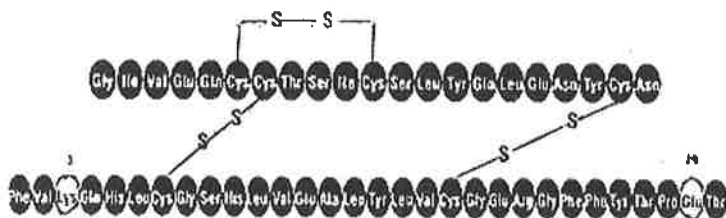


Ryc. 16. Poziomy w krwi, a - dwufazowej insuliny aspart w porównaniu do poziomu, b - dwufazowej insuliny ludzkiej uzyskanych po podaniu podskórnym.

Po zastosowaniu dwufazowej mieszaniny insuliny aspart uzyskano szybciej wyższy poziom hormonu w krwi niż po podaniu analogicznego preparatu dwufazowego insuliny ludzkiej zawierającej jej roztwór oraz izofanowy kompleks z protaminą.

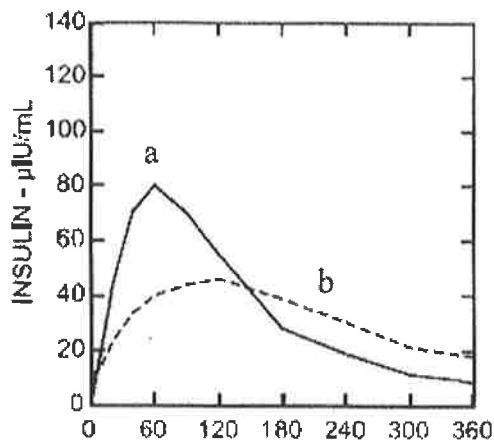
Analog insuliny ludzkiej glulisine.

Na drodze biotechnologicznej w insulinie ludzkiej w łańcuchu B zamieniono w pozycji 3 asparaginę na lizynę oraz w pozycji 29 zamieniono lizynę na kwas glutaminowy. Budowę jej cząsteczki przedstawiono na rycinie 17.



Ryc. 17. Kowalencyjna struktura i skład aminokwasowy cząsteczki insuliny glulisine z uwzględnieniem dokonanych modyfikacji.

Preparat leczniczy stanowi bezbarwny wodny roztwór doprowadzony za pomocą kwasu solnego lub wodorotlenku sodowego do pH około 7,3. Preparat jest konserwowany krezolem, ponadto zawiera dodatek trometaminy oraz polisorbatu 20. Na rycinie 18 przedstawiono poziom w krwi insuliny glulisine w porównaniu z poziomem uzyskanym pod wpływem szybko działającej insuliny ludzkiej.



Ryc. 18. Poziomy w krwi; a - insuliny glulisine w porównaniu do poziomu, b - roztworu insuliny po podaniu podskórnym

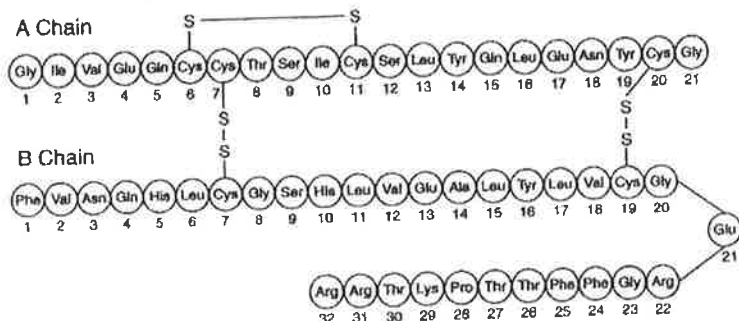
Insulina glulisine spełnia wymagania szybko i krótko działających insulin do podawania bezpośrednio przed posiłkiem. Maksymalne działanie występuje już po około godzinie i trwa do trzech godzin. Jest stosowana przed posiłkiem w cukrzycy typu I i II.

Analogi insuliny o długim czasie działania.

Do grupy modyfikowanych insulin ludzkich o długim czasie działania należy insulina glargine produkowana pod nazwą Lantus[®] firmy Aventis oraz insulina detemir pod nazwą Lewemir[®] firmy NovoNordisk.

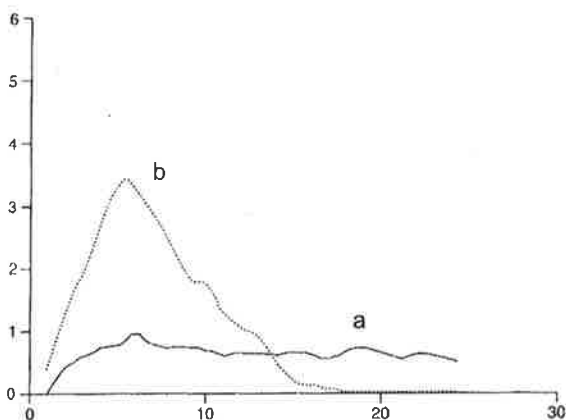
Analog insuliny ludzkiej glargine.

Insulina glargine jest to analog insuliny ludzkiej otrzymany z wykorzystaniem niepatogennych szczepów *Escherichia coli*. Modyfikacja polega na zamianie w łańcuchu A w pozycji 21 kwasu asparaginowego na glicynę oraz dołączeniu do C - końcowego łańcucha B dwóch cząsteczek argininy jako pozycję 31 i 32, dzięki temu uzyskuje ona właściwości hydrofilowe i rozpuszcza się w wodzie, budowa jej cząsteczki została przedstawiona na rycinie 19.



Ryc. 19. Kowalencyjna struktura i skład aminokwasowy cząsteczki insuliny glargine z uwzględnieniem dokonanych modyfikacji.

Roztwór tej insuliny jest kwaśny, pH roztworu wynosi około 4. Punkt izoelektryczny tego analogu mieści się w granicach pH 5,4 - 6,7. Po wstrzyknięciu tak kwaśnego roztworu do środowiska płynów ustrojowych o pH 7,4 przekraczające punkt izoelektryczny, insulina glargine ulega wytrąceniu w postaci trudno rozpuszczalnych heksamerów. Wytrącony osad ulega powolnemu rozpuszczaniu, dzięki temu uzyskano przedłużone działanie tego preparatu. Poziom tego analogu w osoczu po podskórnym podaniu w porównaniu do stężenia ludzkiej insuliny izofanowej obrazuje rycina 20.



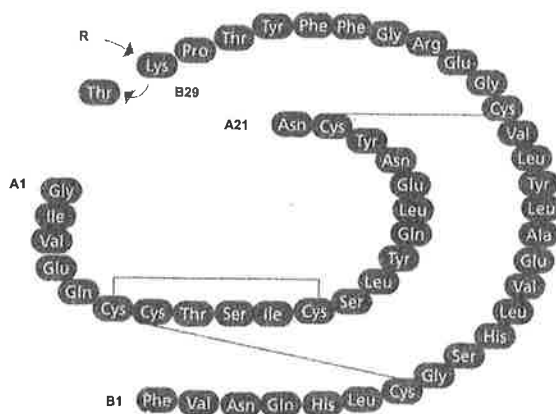
Ryc. 20. Poziomy w krwi; a - insuliny glargine w porównaniu do poziomu, b - ludzkiej insuliny izofanowej po podaniu podskórnym.

Jej stężenie po podaniu raz na dobę, jak to obrazuje rycina 20, utrzymuje się na jednakowym poziomie bez wyraźnego wysokiego szczytu stężenia w przeciwieństwie do ludzkiej insuliny izofanowej. Stężenie to utrzymuje się praktycznie na jednakowym poziomie dzięki stopniowemu rozpuszczaniu się wytrąconych kryształów. Zapewnia to podstawowe stężenie zapobiegające hipoglikemii szczególnie w czasie snu. Po wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę stan równowagi stężenia insuliny glargine w surowicy uzyskuje się po 2 - 4 dniach stosowania tego preparatu.

Dla zapewnienia odpowiednich szczytów stężeń hormonu w czasie posiłków wymagane są dodatkowe podania szybko i krótko działających preparatów insulinowych. Stosowanie tego analogu pozwala na dość precyzyjne, zależne od podanej dawki, sterowanie podstawowym, czyli bazowym, stężeniem insuliny w ciągu doby zgodnie z zapotrzebowaniem organizmu.

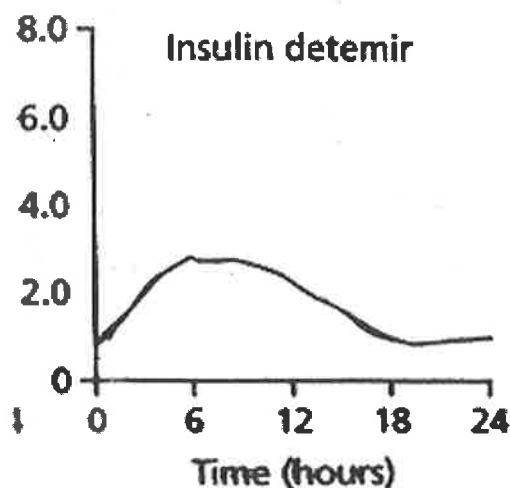
Analog ludzkiej insuliny detemir

W przypadku analogu insuliny detemir usunięto z cząsteczki insuliny ludzkiej tyrozynę z pozycji 30 w łańcuchu B. Następnie do lizyny pozostającej w pozycji 29 na końcu tego łańcucha dołączono resztę kwasu mirystynowego - R, co zostało przedstawione na rycinie 21.



Ryc. 21. Kowalencyjna struktura i skład aminokwasowycząsteczki insuliny detemir z uwzględnieniem dokonanych modyfikacji.

Reszta kwasu mirystynowego nadaje jej cząsteczce właściwości lipofilowe, zmniejsza to jej powinowactwo do wody. Poziom insuliny w krwi po podaniu tego analogu obrazuje rycina 22.



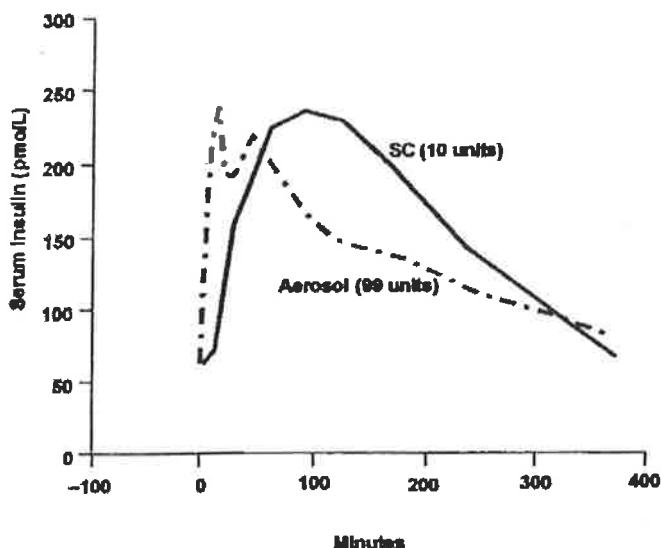
Ryc. 22. Poziom w krwi insuliny detemir po podaniu podskórnym pojedynczej dawki.

Dzięki tej modyfikacji zawiesina insuliny detemir jest trudno rozpuszczalna w wodzie i do roztworu przechodzi powoli. Po wstrzyknięciu wolno rozpuszczający się analog insuliny wiąże się w 98% białkiem krwi. Z kompleksu z białkiem uwalnia się stopniowo do płynów ustrojowych na drodze dysocjacji. Maksymalne działanie hipoglikemizujące utrzymuje się przez 18 godzin, a może trwać 24 godziny. Maksymalny szczyt stężenia jest rozciągnięty w czasie, nie wykazuje ostrego piku. Jest stosowana do wytworzenia poziomu podstawowego. Wymaga dodatkowych podań preparatów krótko działających w okresach przed posiłkami.

Podsumowanie

Obecnie pojawia się nowa możliwość sterowania poziomem insuliny zgodnie z zapotrzebowaniem organizmu, stworzy to pacjentom znaczny komfort dzięki jej bezinwazyjnemu podawaniu na drodze wziewnej. Zastąpi ona szereg dotychczas stosowanych szybko działających iniekcyjnych preparatów insulinowych.

Po zastosowaniu preparatu wziewnego działanie hipoglikemizujące pojawia się już po kilku minutach od dokonania inhalacji. Szybkość działania tego preparatu w porównaniu do tradycyjnej drogi podania przedstawiono na rycinie 23.



Ryc. 23. Poziomy w krwi; a - insuliny podanej na drodze wziewnej w porównaniu do poziomemu, b - ludzkiej insuliny krótko działającej po podaniu podskórnym.

Dzięki szybkiemu pojawieniu się działania hipoglikemizującego insuliny podanej na tej drodze, nie musi być przestrzegany odstęp czasowy podania przed posiłkiem, może być aplikowana nawet w czasie jego trwania. Poziom insuliny jest podobny do szybko działających jej analogów.

Preparat zawiera insulinę ludzką w postaci amorficznego proszku o średnicy 1 - 3 μm otrzymanego na drodze liofilizacji. Tak spreparowane cząstki insuliny docierają do pęcherzyków płucnych skąd ulega ona resorpcji do krwioobiegu.

W czasie inhalacji część proszku osadza się jednak w jamie ustnej i górnych drogach oddechowych i tylko około 30% cząstek dociera do pęcherzyków płucnych. Resorpcji do krwioobiegu, jak podają źródła, ulega jedynie około 10% podanej dawki.

Preparat jest przewidziany do stosowania przez diabetyków w cukrzycy typu I i II. Po inhalacji stwierdzono u części pacjentów lekki odruch kaszlowy, który ustępuje po pewnym okresie przyjmowania preparatu. Nie jest na razie przewidziany do stosowania

u palaczy, ze względu na większą przepuszczalność pęcherzyków płucnych spowodowaną ich uszkodzeniem. U palaczy bardzo łatwo może dochodzić do hipoglikemii ze względu na zwiększone wchłanianie insuliny z podanej z dawki. Jego zaletą jest możliwość przechowywania w temperaturze pokojowej. Jest to dotychczas pierwszy preparat insulinowy w postaci suchego proszku do podawania na drodze bezinwazyjnej. Podstawowy poziom insuliny w organizmie musi być zapewniony przez podskórne podanie preparatu długo działającego.

Również są prowadzone prace nad zastosowaniem bezinwazyjnego podawania insuliny w postaci aerozolu na drodze donosowej. Jednak insulina podawana tą drogą wchłania się bardzo słabo. Pewien postęp osiągnięto po zastosowaniu promotorów wchłaniania. Ta droga bezinwazyjnego podania jest jednak kłopotliwa ze względu na zmienne warunki panujące w jamach nosowych. W nieżytach i stanach zapalnych jamy nosowej błona śluzowa jest pokryta grubą warstwą wydzieliny co ogranicza jej wchłanianie. Na wchłanianie na tej drodze podania mają również wpływ stany emocjonalne np. stres, które wpływają na zwężenie naczyń krwionośnych błony śluzowej jamy nosowej.

Obecnie trwają badania nad nowymi preparatami insulinowymi szczególnie nad jej analogami oraz alternatywnymi drogami podania. Z pośród alternatywnych dróg podania insuliny jest rozpatrywana droga doustna polegająca na stabilizacji jej degradacji w przewodzie pokarmowym, zwiększeniu jej adsorpcji za pomocą promotorów wchłaniania, na drodze donosowej jej wchłanianie jest niewystarczające dla zapewnienia działania leczniczego bez zastosowania substancji zwiększających przepuszczalność błon śluzowych, podobnie droga podjęzykowa i podpoliczkowa nie spełniają pokładanych nadziei, badania na podawaniu insuliny na drodze przezskórnej też nie dały pozytywnych wyników. Próbowano wykorzystać do tego celu drogę doodbytniczą a nawet błony śluzowe oka. Dotychczas uzyskano pozytywne rezultaty na drodze wziewnej.

Piśmiennictwo u autora.

Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w świetle zaleceń europejskich towarzystw naukowych (ESC/ESH/PTT)

Nieustanny rozwój badań nad patofizjologią nadciśnienia tętniczego i coraz lepsza wiedza o patomechanizmie powikłań sercowo-naczyniowych w jego przebiegu stwarza konieczność stałego uaktualniania zaleceń i wytycznych w diagnostyce, rozpoznawaniu, oceny czynników zagrożenia i leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Ponadto niezwykle istotne, znaczenie dla podejmowania decyzji terapeutycznych mają wyniki dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych oceniających wpływ farmakoterapii na częstość powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Podstawowe znaczenie w leczeniu nadciśnienia ma uświadomienie sobie, że "Zależność między ciśnieniem krwi a powikłaniami i śmiertelnością jest ilościowa; im wyższe ciśnienie tym gorsze rokowanie". Dlatego tak ważne jest podjęcie szeroko zakrojonych działań profilaktycznych, wczesne rozpoznanie i leczenie zwłaszcza, że na nadciśnienie tętnicze choruje ponad miliard ludzi na całym świecie.

W 2003 r. PTNT opracowało aktualne zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w oparciu o wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH, ESC).

Definicja i klasyfikacja

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie skurczowe równe lub wyższe od 140 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe równe lub wyższe od 90 mmHg. Jako optymalne uznaje się wartości < 120/80, prawidłowe wysokie < 140/90 mmHg. Klasyfikacja PTNT wyodrębnia trzy stopnie nadciśnienia tętniczego. Klasyfikacja nadciśnienia w/g najnowszego, VII Raportu JNC jest wydajna się praktyczniejsza - wyodrębnia stan przednadciśnieniowy (130/80-139/89 mmHg) i rozróżnia jedynie dwa stopnie nadciśnienia 140/90 i 160/100 mmHg.

Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

Zależność między wysokością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego a zagrożeniem powikłaniami sercowo - naczyniowymi jest dobrze znana i udokumentowana od prawie 100 lat. Zależność ta jest silna, ciągła, stopniowa, progresywna, niezależna

od innych czynników ryzyka, nieuchronna i przewidywalna. Im wyższe jest ciśnienie tym większe prawdopodobieństwo zawału, niewydolności serca, udaru mózgu i niewydolności nerek. U osób w wieku 40-70 lat każdy wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mmHg i rozkurczowego o 10 mmHg oznacza podwojenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Jednak ocena ryzyka wystąpienia powikłania sercowo-naczyniowego u chorego na nadciśnienie tętnicze opiera się nie tylko na wysokości ciśnienia tętniczego, ale również na obecności innych od nadciśnienia czynników ryzyka, powikłań narządowych i chorób współistniejących.

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

1. Wiek > 55 (M) i > 65 (K)
2. Palenie tytoniu
3. Zaburzenia lipidowe
4. Otyłość brzuszna

Jednym z czynników, które mogą decydować o szczególnie niekorzystnym wpływie otyłości wisceralnej może być anatomiczne umiejscowienie tkanki tłuszczowej, co sprawia, że komórki tłuszczowe wisceralne mają bezpośrednią łączność z krążeniem wrotnym i umożliwia drenaż tkanki tłuszczowej przez żyłę wrotną. W ten sposób wątroba otrzymuje pełne spektrum metabolitów i produktów wydzielanych przez wisceralny depot tłuszczowy.

5. Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego CRP > 1 mg/dl uznano, że jest to równie ważny czynnik zagrożenia jak podwyższone stężenie, LDL
6. Przedwczesne powikłania sercowo-naczyniowe w rodzinie

Jako powikłania narządowe uznaje się:

1. Przerost lewej komory (zarówno w ekg Sokołowa-Lyona jak i LVMI w echo M > 125 g/m², K > 110 g/m²)
2. Obecność blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej w badaniu USG
3. Mikroalbuminuria > 30-mg/dl
4. Nieznaczące podwyższenie stężenia kreatyniny 1.3 1.5 mg/dl (M), 1.2 1.4 (K)

Choroby współistniejące

1. Cukrzyca
2. Choroba naczyniowa mózgu
3. Dławica piersiowa lub przebyty zawał, niewydolność serca
4. Niewydolność nerek
5. Choroba naczyń obwodowych
6. Zaawansowana retinopatia (wysięki, wybroczyny, obrzęk tarczy n. II)

Leczenie

Liczne dobrze zaprogramowane i przeprowadzone na dużych populacjach badania udokumentowały, że obniżenie ciśnienia tętniczego znacznie obniża zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

Podstawowe znaczenie ma wykrycie podwyższonego ciśnienia i podjęcie właściwej decyzji; kiedy rozpocząć terapię, jaki wybrać lek i w jakiej dawce.

Decyzja o podjęciu leczenia farmakologicznego podejmowana jest na podstawie wysokości ciśnienia, obecności innych czynników ryzyka, współistnienia powikłań narządowych i chorób współistniejących jak cukrzyca.

W oparciu o ocenę kliniczną czynników zagrożenia, powikłań narządowych i wysokość ciśnienia określa się stopień zagrożenia pacjenta i klasyfikuje do odpowiedniej grupy.

Według klasyfikacji ESC i ESH 2003 w każdym z 3 stopni nadciśnienia wyróżnia się cztery grupy ryzyka: małe, średnie, duże i bardzo duże. Rodzaj leczenia podejmuje się uwzględniając stopień nadciśnienia i wysokość ryzyka.

Należy pamiętać, że współistniejące choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca i choroby nerek niezależnie od wysokości ciśnienia kwalifikują chorych do grupy bardzo dużego ryzyka. (ryzyko powikłań ponad 30%) i wymagają natychmiastowego i najbardziej intensywnego leczenia.

Cel leczenia

Celem jest uzyskanie maksymalnego zmniejszenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego przez osiągnięcie i utrzymanie skurczowego ciśnienia poniżej 140 mm Hg a rozkurczowego poniżej 90 mmHg lub niższego jeśli dobrze jest tolerowane. U chorych na cukrzycę, z niewydolnością nerek, lub niewydolnością serca należy dążyć do obniżenia ciśnienia poniżej 130/80 mmHg.

Nieodzownym elementem strategii leczenia jest postępowanie niefarmakologiczne mające na celu eliminację lub modyfikację możliwych do zmiany czynników zagrożenia i powinno zostać wdrożone u wszystkich chorych.

Kiedy rozpocząć leczenie

Nadciśnienie tętnicze 1 stopnia bez innych czynników ryzyka postępowanie niefarmakologiczne 3-12 mies., z 1-2 czynnikami ryzyka postępowanie niefarmakologiczne 3 mies.

Nadciśnienie 2 stopnia bez innych czynników ryzyka postępowanie niefarmakologiczne 3 miesiące 1-2 i więcej czynników farmakoterapia.

Nadciśnienie 3 stopnia farmakoterapia niezależnie od rodzaju i ilości czynników ryzyka.

Nadciśnienie prawidłowe wysokie - zaleca się wczesne rozpoczęcie farmakoterapii u chorych z cukrzycą lub niewydolnością nerek.

Jest oczywiste, że czas trwania terapii nefarmakologicznej zależy od oceny czy pacjent współpracuje, czy zastosuje się do zaleceń czy istotnie postępowanie takie jest w stanie obniżyć ciśnienie do pożądanych wartości.

W wytycznych amerykańskich (VII Raport JNC) ocena czynników ryzyka nie odgrywa tak istotnej roli i decyzja o włączeniu farmakoterapii zależy przede wszystkim od wysokości ciśnienia, przy czym rozpoznanie cukrzycy lub niewydolności nerek jest podstawą do wdrożenia farmakoterapii już przy wysokości ciśnienia powyżej 130/80 mmHg.

Leczenie nefarmakologiczne

- ▶ zmniejszenie masy ciała w przypadku nadwagi
- ▶ ograniczenie spożycia soli i tłuszczów zwierzęcych
- ▶ ograniczenie spożycia alkoholu
- ▶ zwiększenie aktywności fizycznej
- ▶ zaprzestanie palenia tytoniu

Zasady leczenia farmakologicznego:

- ▶ Farmakoterapię nadciśnienia łagodnego lub umiarkowanego rozpoczyna się od najmniejszej dawki leku, z możliwością jej stopniowego zwiększania do uzyskania optymalnego efektu.
- ▶ W razie nieskuteczności pierwszego leku zamiast zwiększać dawkę należy dołączyć małą dawkę drugiego leku o innym mechanizmie działania
- ▶ Stosowanie leku innej grupy w razie objawów niepożądanych
- ▶ Stosowanie leków długodziałających podawanych raz na dobę

W leczeniu nadciśnienia tętniczego musimy mieć na uwadze dwie podstawowe zasady:

- ▶ Zależność między ciśnieniem tętniczym a śmiertelnością jest ilościowa - im wyższe ciśnienie tym gorsze rokowanie
- ▶ że w leczeniu nadciśnienia największą korzyść w zapobieganiu powikłaniom sercowo naczyniowym zapewnia obniżenie ciśnienia do wartości optymalnych!!!!

Wybór leku rozpoczynającego leczenie

W zasadzie wszystkie dostępne leki hipotensyjne są odpowiednie do rozpoczęcia i kontynuowania leczenia nadciśnienia tętniczego, ale, nie oznacza to, że wybór jest automatyczny. Zawsze kierujemy się indywidualnymi cechami pacjenta jego wiekiem, płcią, równocześnie zażywany lekami a przede wszystkim:

Wybór konkretnego leku zależy od:

- ▶ profilu ryzyka sercowo-naczyniowego
- ▶ powikłań sercowo-naczyniowych,
- ▶ chorób współistniejących (cukrzyca, niewydolności nerek).
- ▶ indywidualnej reakcji pacjenta na lek

Leki zalecane w monoterapii:

- ▶ Leki moczopędne
- ▶ Leki blokujące receptory beta- adrenergiczne
- ▶ Antagoniści wapnia
- ▶ Inhibitory ACE
- ▶ Antagoniści receptora AII

Leki moczopędne stanowią jedną z najbardziej wartościowych grup leków hipotensyjnych i stanowią podstawę leczenia hipotensyjnego.

Są tanie skuteczne i w małych dawkach dobrze tolerowane. W wielu badaniach leki moczopędne okazały się co najmniej tak skuteczne jak IACE i ant Ca w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym nadciśnienia tętniczego. Wielu spośród objawów niepożądanych a zwłaszcza zaburzeń elektrolitowych można uniknąć stosując, równie skuteczne, małe dawki diuretyków. Należy pamiętać, że są to leki podstawowe w monoterapii i stanowią nieodłączny składnik terapii skojarzonej, ponieważ potęgują działanie hipotensyjne równocześnie stosowanych leków innych grup.

Beta-blokery - bezpieczne, tanie i skuteczne w monoterapii, jak i w skojarzeniu z diuretykami lub ant Ca i blokerami receptorów alfa. U podstaw ich działania hipotensyjnego leży wpływ hamujący aktywność układu sympatycznego w następstwie, czego zmniejszają pojemność minutową serca w wyniku zmniejszenia kurczliwości i zwolnienia czynności serca. Udział w hipotensyjnym działaniu mają również inne wpływy jak zmniejszenie aktywności reninowej osocza, zmniejszenie transmisji bodźców sympatycznych z ośrodkowego układu nerwowego, blokada presynaptycznych receptorów beta hamujących uwalnianie katecholamin, zmniejszenie objętości osocza, przestawienie wrażliwości baroreceptorów, osłabienie reakcji presyjnej w czasie wysiłku i stresu i wreszcie nasilenie syntezy prostacykliny i przedsionkowego peptydu natriuretycznego.

Liczne badania porównawcze hipotensyjnego działania beta-blokerów nie wykazały wyższości żadnego z nich, podobnie w porównaniu z lekami hipotensyjnymi innych grup działanie beta-blokerów obniżające ciśnienie nie ustępuje skutecznością innym lekom. O wyborze właściwego leku decydują ich właściwości farmakodynamiczne jak kardioselektywność i obecność lub brak WAS a także właściwości farmakokinetyczne jak okres półtrwania czy przechodzenie przez barierę krew-mózg.

Szczególnie zalecane w nadciśnieniu z współistniejącą chorobą niedokrwienną, niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu u chorych z objawami krążenia hiperkinetycznego i tachykardią. W przypadku chorych reagujących zbytym zwolnieniem

czynności serca, korzystne może być stosowanie acebutololu, który łączy kardioselektywność z umiarkowaną WAS i dzięki temu w mniejszym stopniu zwalnia czynność węzła zatokowego, nie nasila się zaburzeń przepływu obwodowego, nie wpływa na metabolizm węglowodanów nie ma niekorzystnego wpływu na lipidy.

Inhibitory ACE bezpieczne i skuteczne są lekami pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym tak ze względu na swoje działanie rozszerzające naczynia i zmniejszające opór obwodowy, ale także z powodu ich działania hamującego przebudowę naczyń i serca a więc działanie zapobiegające powikłaniom sercowo-naczyniowym. W licznych badaniach wykazano ich korzystne działanie zmniejszające częstość powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu nadciśnienia.

Stosowane są w nadciśnieniu każdego stopnia zwłaszcza w nadciśnieniu z towarzyszącą niewydolnością serca, niewydolnością nerek, po udarze i w hamowaniu nefropatii u chorych na cukrzycę, typu 1 i 2. Nie wpływają na gospodarkę lipidową, węglowodanową i purynową.

Ant. receptora Ang II - są skutecznymi lekami hipotensyjnymi jednak nie dysponujemy jeszcze wiarygodnymi badaniami o wpływie tych leków na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na nadciśnienie tętnicze. Ich przewaga nad IACE polega na tym, że rzadziej wywołują kaszel. Są szczególnie polecane u chorych na nadciśnienie z współistniejącą niewydolnością nerek w przebiegu cukrzycy typu 2 oraz w przypadku przeciwwskazań do stosowania IACE.

Antagoniści wapnia leki skuteczne i dobrze tolerowane. Przez zahamowanie napływu wapnia do komórki zmniejszają napięcie i rozszerzają naczynia zmniejszając opór obwodowy i obniżając ciśnienie tętnicze. Niektóre jak werapamil i w mniejszym stopniu diltiazem zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego deprymują czynność układu bódźco-przewodzącego. Nie wpływają na gospodarkę lipidową ani węglowodanową. U starszych chorych zapobiegają udarom. Zaleca się stosowanie antagonistów długodziałających jak werapamil, diltiazem lub amlodypina zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym.

Alfa-blokery - są bezpieczne i skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego. Ze względu na brak badań prospektywnych oceniających skuteczność w częstości zgonów i zawałów, leki te są polecane w przypadku wskazań indywidualnych - klasyczne wskazanie to nadciśnienie tętnicze u chorych z łagodnym przerostem gruczołu krokowego.

Udokumentowaną skuteczność i dobrą tolerancję mają następujące połączenia:

- ▶ Diuretyk i beta-bloker
- ▶ Diuretyk i inhibitor ACE lub antagonist receptoru angiotensyny II
- ▶ Inhibitor ACE lub antagonist receptoru AII z antagonistą wapnia
- ▶ Antagonista wapnia i beta-bloker
- ▶ Antagonista wapnia i diuretyk
- ▶ Alfa-bloker i beta-bloker

Leczenie uzupełniające terapię hipotensyjną

Oprócz leków hipotensyjnych u niektórych pacjentów z nadciśnieniem zgodnie z zleceniami ESH/ESC należy stosować statyny.

Bardzo ważne są wyniki opublikowanych ostatnio badania ALLHAT, ASCOT i HPS, które wykazały korzyści wynikające ze stosowania terapii statynami u pacjentów z nadciśnieniem jest zwrócenie uwagi w nowych zaleceniach na konieczność uzupełniającego leczenia statynami i lekami przeciwzakrzepowymi niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wyniki tych badań stanowią podstawę zaleceń ESC/ESH statyny w prewencji wtórnej należy stosować u wszystkich pacjentów z chorobą wieńcową, chorobą naczyń obwodowych, przebytym udarem lub cukrzycą typu 2.

Leczenie statynami zalecane jest w prewencji pierwotnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim lub bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym i stężeniem cholesterolu frakcji LDL powyżej 135 mg%.

W prewencji wtórnej statyny powinny być stosowane u wszystkich pacjentów do 80 r.ż (a nawet starszych) z jawną chorobą wieńcową, chorobą naczyń obwodowych, przebytym udarem lub cukrzycą. Uważa się również, aby cukrzycę typu 2 u osób >50 i/lub trwającą ponad 10 lat traktować jako równoważnik choroby wieńcowej, czyli stosować statyny w ramach prewencji wtórnej.

Leczenie przeciwpłytkowe

W świetle wyników badań HOT Leczenie przeciwpłytkowe małymi dawkami 75-150 mg aspiryny jest zalecane u osób powyżej 50 r.ż. z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych lub z nieznacznie podwyższonym poziomem kreatyniny w surowicy krwi pod warunkiem obniżenia ciśnienia poniżej 140/90.

Oporne nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze należy uznać za oporne, jeśli postępowanie terapeutyczne obejmujące zmiany stylu życia oraz leczenie skojarzone trzema lekami w tym diuretykiem w odpowiednich dawkach nie prowadzi do obniżenia ciśnienia poniżej 140/90 mmHg. Pozorna oporność może zależeć od wielu czynników jak:

- ▶ brak współpracy pacjenta z lekarzem
- ▶ nadmierne spożycie soli
- ▶ postępująca niewydolność nerek
- ▶ zwiększanie masy ciała
- ▶ równocześnie zażywane niesterydowe leki p-zapalne, cyklosporyny
- ▶ nadużywanie alkoholu

Warto pamiętać o stale aktualnym stwierdzeniu, że nadciśnienie jest łatwe do rozpoznania, ale często nierozpoznawane, łatwe do leczenia, lecz często nieleczone a jeśli leczone to często nieskutecznie.

Nadciśnienie współistniejące z chorobą niedokrwienną serca

Choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą chorobą współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym. Jak wiadomo śmiertelność jest większa a przebieg zawału znacznie cięższy u chorych na nadciśnienie zwłaszcza z przerostem mięśnia sercowego. Wyniki wieloletnich badań i obserwacji klinicznych stanowią o niekwestionowanej pozycji beta-blokerów u chorych na nadciśnienie i chorobę niedokrwienną serca.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym i stabilną dławicą piersiową lekiem pierwszego wyboru jest β -bloker lub w razie przeciwwskazań długodziałający antagonistą wapnia. U chorych z nadciśnieniem i ostrymi zespołami wieńcowymi należy podawać beta-blokery i inhibitor ACE dołączając w razie potrzeby leki innych klas. W świetle badań HCPE i EUROPA długodziałające inhibitory ACE przynoszą istotne korzyści u chorych na chorobę niedokrwienną. Pacjenci po zawale jak wiadomo odnoszą największe korzyści z leczenia beta-blokerami, inhibitorami ACE i antagonistami aldosteronu. Czas leczenia po zawale jest zasadniczo nieograniczony, ponieważ niezależnie od przebytego zawału choroba niedokrwienna stale istnieje i należy hamować jej progresję.

Rolę inhibitorów ACE w leczeniu pacjentów z chorobą wieńcową najlepiej określają wytyczne postępowania w przewlekłej chorobie wieńcowej ACC/AHA z 2002 r., w których jako bezwzględnie uzasadnione zaleca się stosowanie inhibitorów ACE u wszystkich chorych z chorobą niedokrwienną serca. Obok leczenia hipotensyjnego wskazana jest także intensywna terapia statynami i podawanie aspiryny.

Niewydolność serca

Niewydolność serca skurczowa lub pod postacią dysfunkcji rozkurczowej jest przede wszystkim następstwem nadciśnienia i choroby niedokrwiennej serca. Dlatego skrupulatne leczenie nadciśnienia oraz eliminowanie lub modyfikowanie czynników zagrożenia stanowi podstawową metodę zapobiegania niewydolności serca. Lekami pierwszego rzutu są inhibitory ACE i β -blokery u chorych na nadciśnienie z bezobjawową dysfunkcją lewej komory. W przypadku pełnoobjawowej niewydolności należy dołączyć leki moczopędne, antagonistów aldosteronu i ewentualnie antagonistów receptora AII (sartany).

Cukrzyca i nadciśnienie

Nadciśnienie tętnicze występuje prawie dwukrotnie częściej u chorych na cukrzycę niż w populacji ogólnej. Współistnienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy (typu I lub II) znacznie zwiększa ryzyko makroangiopatii, czyli udaru mózgu, choroby wieńcowej, niewydolności serca, chorób naczyń obwodowych oraz jest przyczyną zwiększonej

umieralności sercowo-naczyniowej.

Współistnienie cukrzycy z nadciśnieniem, nakazuje natychmiastowe włączenie leczenia hipotensyjnego już w okresie nadciśnienia wysokiego prawidłowego, ponieważ docelowa wartość ciśnienia u chorych na cukrzycę wynosi, $>130/80$ przy czym za optymalne uznaje się najniższe tolerowane przez chorego i zwykle jest osiągnięta stosowaniem dwu lub więcej leków.

Największe korzyści w opóźnieniu nefropatii cukrzycowej w cukrzycy typu 1 i prawdopodobnie w cukrzycy typu 2 daje leczenie inhibitorami ACE a w cukrzycy typu także 2 antagonistami receptorów, AII. Ochronny wpływ leczenia hipotensyjnego wykazano w przypadku wszystkich leków hipotensyjnych. Inhibitory ACE są również skuteczne w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy typu 2 u chorych na nadciśnienie a także zmniejszają śmiertelność i ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych wynikających, z makroangiopatii u pacjentów z cukrzycą.

Z drugiej strony w badaniu UK Prospective Diabetes Study największym i najdłuższym badaniu z udziałem chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze ochronny wpływ beta-blokerów był nawet nieco lepszy niż inhibitorów ACE.

Inhibitory ACE istotnie zmniejszają ryzyko powikłań naczyniowo-sercowych i śmiertelność wynikającą z makroangiopatii. Leczenie inhibitorami ACE daje największe korzyści w opóźnianiu nefropatii cukrzycowej w cukrzycy typu 1 a w cukrzycy typu 2 równie skuteczne mają być antagoniści receptora AII. Coraz więcej danych wskazuje, że obniżenie ciśnienia i białkomoczu u chorych z nefropatią jest większa, gdy stosuje się łącznie inhibitor ACE z antagonistą AII, niż gdy leki te stosuje się oddzielnie.

Wykazano również, że leczenie hipotensyjne oparte na stosowaniu β -blokerów i diuretyków opóźnia postęp nefropatii i zmniejsza śmiertelność z powodu powikłań naczyniowo-sercowych u tych chorych.

Wykazanie mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu I jak i II jest wskazaniem do blokady układu renina -angiotensyna niezależnie od wysokości ciśnienia tętniczego

Nie ma jednoznacznych poglądów, co do skuteczności antagonistów wapnia u chorych z cukrzycą. Niezależnie od skuteczności hipotensyjnej i neutralności metabolicznej tych leków, antagoniści wapnia nie są polecane jako leki hipotensyjne pierwszego wyboru u chorych na cukrzycę.

Zgodnie z dzisiejszymi zaleceniami tiazydowe leki moczopędne, beta-blokery, inhibitory-ACE, ant. AII zmniejszają częstość udarów mózgu i incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę a największe korzyści pacjenci ci odnoszą z obniżenia ciśnienia do jak najniższych tolerowanych wartości.

Otyłość i zespół metaboliczny

U znacznej liczby chorych na nadciśnienie występują objawy zespołu polimetabolicznego. W tej grupie chorych znacznie częściej występuje cukrzyca typu, 2 co zdecydowanie zwiększa ryzyko powikłań o charakterze makroangiopatii. Otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) jest czynnikiem zagrożenia nadciśnieniem tętniczym i chorobami układu krążenia. U chorych z nadciśnieniem i cukrzycą często występuje otyłość, co

składa się na objawy zespołu polimetabolicznego stąd szczególnie istotne jest również wdrożenie postępowania niefarmakologicznego przede wszystkim zmniejszenie masy ciała i ograniczenie spożycia soli.

Zalecenia Adult Treatment Panel III dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych definiują zespół metaboliczny jako zespół trzech lub więcej spośród następujących nieprawidłowości

- ▶ otyłość brzuszna (obwód talii u mężczyzn >94 cm i >80 u kobiet)
- ▶ nietolerancja glukozy (glukoza na czczo ≥ 110 mg%)
- ▶ ciśnienie tętnicze $>130/85$ mmHg
- ▶ stężenie TG >150 mg%
- ▶ niskie stężenie frakcji HDL <40 mg% u mężczyzn, <50 mg% u kobiet

, stylu życia a każdy składnik tego zespołu wymaga leczenia farmakologicznego wg odpowiednich wskazań. Na podstawie przesłanek patofizjologicznych można przypuszczać, że diuretyki tiazydowe a zwłaszcza inhibitory ACE, które zmniejszają insulinoporność mogą być najbardziej przydatne w leczeniu nadciśnienia u chorych z zespołem metabolicznym.

Przewlekłe choroby nerek

Niewydolność nerek w większości przypadków przebiega z nadciśnieniem tętniczym.

Wykazano, że obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie białkomoczu istotnie hamuje progresję niewydolności nerek i zmniejsza częstość powikłań sercowo-naczyniowych.

Rozpoznawane na podstawie obniżonej filtracji kłębkowej poniżej 60 ml/min/1.73 m², co odpowiada w przybliżeniu stężeniu kreatyniny 1.5 mg% u mężczyzn i 1.3 mg% u kobiet lub na podstawie albuminurii >300 mg/24h. Nadciśnienie u takich chorych wymaga intensywnego leczenia i często do osiągnięcia docelowych wartości poniżej 130/80 mmHg a nawet poniżej, konieczne jest stosowanie 3 lub więcej leków.

Łączne podawanie IACE z blokerem receptorów AII jest skuteczniejsze niż podawanie każdego leku z osobna.

W przypadku zaawansowanej choroby nerek z GFR <30 ml/min/1.73 m² (odpowiada stężeniu kreatyniny 2.5-3 mg%) zwykle konieczne jest stosowanie kilku leków równocześnie, wskazane jest stosowanie diuretyków pętlowych z lekami innych klas antagonistów wapnia. Jeśli nadal stosujemy inhibitory ACE u tych chorych należy zmniejszyć dawkę 2-10-krotnie.

Choroby naczyniowe mózgu

Nadciśnienie tętnicze jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Wykazano liniową zależność między wysokością ciśnienia a ryzykiem udaru mózgu nawet u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (do udarów mózgu dochodzi w większości u (75%) osób z prawidłowym ciśnieniem. Natomiast leczenie nadciśnienia zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru o 30%. W badaniu HOPE wykazano, że stosowanie inhibitora ACE

i diuretyku zmniejszyło o 31% częstość wystąpienia udaru zarówno u hypertoników jak i normotoników. W badaniach PROGRES i PATS również wykazano skuteczność inhibitora ACE z diuretykiem w zapobieganiu udarom.

Chorzy z udarem mózgu lub TIA w wywiadzie charakteryzuje bardzo wysokie ryzyko wystąpienia kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych. Obniżenie ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych znacznie obniża ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

Wyniki tych badań stanowią podstawę zaleceń, że u osób po przebytych udarze mózgu lub przemijającym niedokrwieniu mózgu (TIA) nadciśnienie tętnicze powinno być leczone według ogólnie przyjętych zasad. Lekami pierwszego wyboru to inhibitor ACE z diuretykiem nawet, jeśli wartości ciśnienia tętniczego mieszczą się w granicach prawidłowych.

Wykazano także, że antagonistą wapnia jest bardziej skuteczny niż beta-bloker, i że skuteczniej hamuje progresję zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych w porównaniu z innymi lekami. Są również dane wskazujące, że antagoniści receptorów AII są najlepszymi lekami hipotensyjnymi zapobiegającymi udarom.

Nie ma zgody poglądów, jakie ryzyko a jakie korzyści wynikają z szybkiego obniżenia ciśnienia w ostrym okresie udaru. W pierwszej dobie udaru leczenie hipotensyjne podejmuje się jedynie u osób z bardzo wysokim ciśnieniem ($>220/120$). Poleca się leki parenteralne krótkodziałające jak labetalol czy urapidyl. Do czasu ustabilizowania stanu klinicznego bądź jego poprawy należy je utrzymywać na umiarkowanym poziomie - 160/100 mmHg.

Nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym

Nadciśnienie tętnicze występuje najczęściej w wieku podeszłym i dotyczy 2/3 populacji powyżej 65 roku życia. U pacjentów tych szczególnie często występuje izolowane nadciśnienie skurczowe obarczone szczególnie niekorzystnym rokowaniem i w grupie tej najniższy jest też odsetek chorych z prawidłowo kontrolowanym ciśnieniem.

Wyniki badań nie pozostawiają wątpliwości, że osoby w podeszłym wieku z nadciśnieniem odnoszą korzyści z leczenia hipotensyjnego w postaci zmniejszenia chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Leczenie opiera się na tych samych zasadach, co w populacji ogólnej, z korzystnym działaniem leków wszystkich grup, jednak trzeba zwracać uwagę na ostrożne dawkowanie i stopniowe ich zwiększanie, aby uniknąć hipotonii ortostatycznej z zawrotami głowy a nawet zasłabnięciami. Do objawów tych usposabiają diuretyki tiazydowe i blokery receptorów alfa-adrenergicznych. Jednak u chorych tych można stosować wszystkie klasy leków hipotensyjnych i do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego konieczne jest stosowanie dawek standardowych i w skojarzeniu leków różnych klas. Zdecydowanie powinno się dążyć do obniżenia ciśnienia poniżej 140/90 mmHg.

U osób powyżej 80 r.ż. nie wykazano zmniejszenia śmiertelności ogólnej, ale co jest ważne, leczenie hipotensyjne zmniejsza częstość powikłań sercowo-naczyniowych.

Leczenie nadciśnienia u osób młodych, aktywnych

Młodzi ludzie chorzy na nadciśnienie tętnicze stanowią szczególną grupę pacjentów tak ze względu na swój wiek i wynikającą z tego pełną aktywność życiową i zawodową jak i przewidywany, wieloletni przebiegu nadciśnienia, co czyni koniecznym zapobieganie powikłaniom narządowym, ochrony naczyń i serca przed następstwami nadciśnienia i przeciwdziałania rozwojowi innych, poza nadciśnieniem, czynników zagrożenia chorobą niedokrwienną serca.

Wskazane jest energiczne zwalczanie poddających się modyfikacji czynników ryzyka, redukcja nadwagi, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie potraw ciężkostrawnych, tłustych, ograniczenie picia alkoholu. Zaleca się zwiększenie aktywności ruchowej, ćwiczeń fizycznych, rekreacyjne uprawiania sportu.

Ze względu na częsty w młodym wieku hiperkinetyczny stan krążenia ze zwiększoną aktywnością układu adrenergicznego korzystne jest stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne w monoterapii (atenolol, metoprolol, betaksolol) lub w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Zahamowanie wzmożonej aktywności układu sympatycznego a zwłaszcza tachykardii i przeciwdziałanie jej nasileniu pod wpływem wysiłku, stresu lub emocji jest swoistym uzasadnieniem stosowania tych leków. Należy pamiętać, że β -blokery mogą mieć istotne działanie w eliminowaniu ważnego czynnika ryzyka rozwoju nadciśnienia i choroby wieńcowej, jakim jest przewlekły stres u osób poddawanych powtarzającemu się obciążeniu psychicznemu. W takich sytuacjach leki te wyhamowują nadmierną reakcję układu adrenergicznego, chroniąc serce i naczynia przed pobudzającym wpływem katecholamin.

W przypadku nieskuteczności takiego postępowania można zastosować inhibitor ACE lub antagonistę wapnia w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem moczopędnym.

Kobiety w ciąży

Nadciśnienie tętnicze występuje u 5-10% wszystkich kobiet w ciąży a jego powikłania stanowią jedną z głównych przyczyn śmierci matki i płodu. Wyróżnia się następujące postaci nadciśnienia w ciąży:

- ▶ przewlekłe występujące przed ciążą lub przed 20 tygodniem jej trwania i utrzymujące się ponad 42 tygodnie po porodzie
- ▶ rozwijające się po 20 tygodniu trwania ciąży z lub bez białkomoczem
- ▶ stan przedrzucawkowy nadciśnienie plus białkomocz >3 g/dobę

Leczenie farmakologiczne zaleca się, gdy ciśnienie przekracza 140/90 mmHg.

Lekami z wyboru są, metylodopa ośrodkowo hamująca aktywność układu adrenergicznego, labetalol blokujący receptory α i β adrenergiczne, antagoniści wapnia i beta-blokery.

Przeciwwskazane są inhibitory ACE i blokery receptorów AII, ponieważ stanowią zagrożenie płodu. Stosowanie diuretyków nie jest uzasadnione chyba, że istnieje, oliguria.

Należy pamiętać, że prawidłowe leczenie nadciśnienia to zapobieganie poważnym

powikłaniom sercowo-naczyniowym, dlatego największa odpowiedzialność spoczywa w rękach lekarza pierwszego kontaktu, ponieważ od niego zależy wdrożenie w odpowiednim czasie właściwego postępowania terapeutycznego, które zapobiegnie ciężkim zagrażającym życiu powikłaniom wymagających inwazyjnych i kosztownych procedur.

Rzeczywistość

I oto stoimy w obliczu paradoksalnej sytuacji, w której z jednej strony możemy poszczycić się znacznymi osiągnięciami w dziedzinie patofizjologii nadciśnienia, poznania mechanizmów progresji zmian narządowych, powikłań nadciśnienia oraz ogromnego rozwoju farmakoterapii nadciśnienia i metod leczenia o udowodnionej skuteczności w precyzyjnie zaplanowanych i przeprowadzonych próbach klinicznych a z drugiej strony wbrew i na przekór tym osiągnięciom stale istnieje ogromna rzesza pacjentów, którzy albo nie wiedzą, że mają nadciśnienie, albo są świadomi nadciśnienia, ale się nie leczą lub leczą się, lecz najczęściej nieskutecznie. W publikacjach naukowych dość rzadko przedstawia się wyniki analiz skuteczności terapii hipotensyjnej w codziennej praktyce lekarskiej.

Nadal aktualne pozostaje stwierdzenie Strassera, że nadciśnienie jest łatwe do rozpoznania, jednak często jest nierozpoznawane, łatwe jest do leczenia jednak często pozostaje nieleczone a jeśli jest leczone to najczęściej nieskutecznie.

Przyczyny niepowodzeń

Jest kilka przyczyn tych trudności. Przyczyną być może najpowszechniejszą jest właściwa nadciśnieniu natura: długoletni, często bezobjawowy przebieg, co sprawia, że pacjent nie ma motywacji do podjęcia codziennego, systematycznego leczenia. Nie bez znaczenia jest również i to, że stosując nawet najlepsze leki bardzo trudno jest poprawić stan pacjenta, który nie ma żadnych dolegliwości a co gorsza z powodu objawów niepożądanego działania leku, chory, który czuł się dobrze mimo istnienia choroby, zaczyna czuć się źle z powodu jej leczenia. Ponadto niełatwo jest nakłonić młodych, aktywnych zawodowo i życiowo pacjentów do zmiany stylu życia lub systematycznego leczenia nie tyle w trosce o dzień dzisiejszy, ile w celu zapobiegania jej groźnym następstwom, bo te cele wydają się młodym bardzo odległe i nierzeczywiste. Jak wiadomo, najprostsze wydawałoby się sposoby, bo znajdujące się w zasięgu możliwości każdego z nas jak zmiana stylu życia są najtrudniejsze do przeprowadzenia. Pacjent broni się przed systematycznym przyjmowaniem leku i dyskutuje o jego objawach niepożądanych nie przyjmując jednocześnie do wiadomości, że wypalanie przez wiele lat 60 papierosów dziennie niesie ze sobą nieporównywalnie większe zagrożenie nie dając żadnych korzyści. Dobrze by było, aby uświadamianie pacjenta o korzystnym dla zdrowia i życia działaniu leku było równie skuteczne jak przez wiele lat prowadzona akcja straszenia pacjenta niepożądanymi następstwami działania leku. Każdy pacjent wie, że "chemia szkodzi". Pacjenci korzystają z każdego pretekstu, aby zmniejszyć dawkę lub odstawić lek często powołując się na zdanie lekarza, który zalecił branie leku tylko w wypadku podwyższenia ciśnienia.

Trudności w leczeniu również związane są z ciągle jeszcze niedocenianym przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej zagrożeniem powikłaniami sercowo-naczyniowymi, jakie stanowi nadciśnienie i niepodejmowaniem przez nich kontroli nadciśnienia i współistniejących z nim innych czynników ryzyka. Istotne znaczenie ma również brak nawyku stałego, nieprzerwanego leczenia nadciśnienia, które należy kontynuować nawet po u ewentualnych dolegliwości lub normalizacji ciśnienia. Normalizacja ciśnienia dla wielu pacjentów jest hasłem do zaprzestania zażywania leku.

Nie bez znaczenia jest również koszt leków, który stanowi dla wielu pacjentów poważne obciążenie domowego budżetu a państwowy system opieki zdrowotnej nie tylko zresztą w Polsce nie wspomaga należycie osób niedostatecznie uposażonych. Nieodpowiednie nakłady na leki z całą pewnością są jednym z czynników utrudniających kontrolę ciśnienia.

Poprawa długofalowej kontroli i leczenia nadciśnienia może być dokonana dzięki poprawie dostępności do leczenia na szeroką skalę jak i rozpowszechnianiu wiedzy o nadciśnieniu. Głównym terapeutycznym problemem i wyzwaniem jest nieprzestrzeżenie przez ponad 2/3 pacjentów zaleceń i zażywania leków. Istotne znaczenie ma edukacja pacjenta mająca na celu przekazanie pacjentowi najistotniejszych informacji dotyczących istoty choroby, korzyści wynikających z leczenia, konsekwencji nieleczonego nadciśnienia, nie farmakologicznych metod leczenia nadciśnienia ze szczególnym podkreśleniem znaczenia diety prowadzącej do redukcji nadwagi, zmniejszenia spożycia soli, alkoholu oraz zwiększenia aktywności fizycznej, roli farmakoterapii nadciśnienia i umiejętności samodzielnego pomiaru ciśnienia. A także podkreślenia z całym naciskiem, że normalizacja ciśnienia jest dowodem korzystnego działania leku a nie sygnałem do jego odstawienia.

Wyniki uzyskane w wielu programach mających na celu poprawę jakości i ekonomii podstawowej opieki wskazują na znaczenie stałej i ścisłej współpracy lekarza z pacjentem, takich metod jak przypominanie telefoniczne, komputerowe, zaangażowanie zespołów wielodyscyplinarnych i stała kontrola ciśnienia w warunkach domowych wydaje się dodatkowym sposobem prowadzącym do poprawy leczenia nadciśnienia i do obniżenia kosztów leczenia.

Osiągnięcie i utrzymanie zamierzonego poziomu ciśnienia wymaga nieustannego uświadamiania i doradzania zmiany stylu życia, właściwego doboru leków, właściwych zmian leków i dostosowywania ich dawek. Większość pacjentów powinna zgłaszać się do kontroli, co jeden lub, co drugi miesiąc, aby ocenić skuteczność leczenia i pojawienie się ewentualnych objawów niepożądanych i stosowanie się pacjenta do zaleceń.

Zapobieganie

Wytczenie kierunków leczenia to jest to tylko część problemu, bowiem również istotne a może ważniejsze znaczenie ma prewencja pierwotna, która jest znacznie trudniejszym i mniej efektywnym działaniem.

Zapobieganie jest kosztowne a efekty, mimo, że ich wartość jest nieoceniona są mało spektakularne.

Na całym świecie nadciśnienie tętnicze pozostaje powszechnym i jednym z najpoważniejszych problemów będących jedną z najczęstszych przyczyn chorobowości

i śmiertelności w społeczeństwach krajów rozwiniętych. Równocześnie należy sobie uświadomić, że główny problem związany z występowaniem nadciśnienia stanowi nie niewielki odsetek chorych z ciężką postacią nadciśnienia, lecz ogromna rzesza chorych z ciśnieniem tętniczym krwi tylko nieznacznie podwyższonym.

W przeszłości największą uwagę kierowano na chorych z najwyższym ciśnieniem. Działanie nastawione tylko na ratowanie chorych z wysokim ciśnieniem nie przynosi rozwiązania problemu, ponieważ ogranicza się do leczenia nadciśnienia już wysokiego, utrwalonego a zatem do leczenia w zaawansowanej fazie a zatem zbyt późno, aby miało szansę powodzenia. Nasze działania powinny być skoncentrowane na zapobieganiu istotnemu czynnikowi zagrożenia, jakim jest nadciśnienie już we wczesnym okresie, ponieważ ryzyko związane z podwyższonym ciśnieniem jest ciągle począwszy od niskich jego wartości uznawanych przez klinicystów za prawidłowe.

Koszty działań profilaktycznych i edukacyjnych są nieporównywalnie niższe niż suma wydatków koniecznych dla leczenia powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia. Edukacja chorych powinna być niezbędnym elementem postępowania terapeutycznego u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Piśmiennictwo u autora

Czynniki ryzyka i profilaktyka miażdżycy

Wstęp

Miażdżycą jest chorobą o złożonej etiologii, zaczynającą się już w życiu płodowym, która wraz z jej komplikacjami takimi jak zawał serca czy udar mózgu jest jedną z najważniejszych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Polega ona na powstaniu w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic wieloogniskowych zmian prowadzących do zmniejszenia elastyczności i zwężających światło naczynia krwionośnego. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zaproponowano kilka hipotez dotyczących patogenezы miażdżycy, żadna z nich jednak nie wyjaśniła w pełni patogenezы procesu miażdżycowego. Niewątpliwie jednym z najważniejszych czynników inicjujących proces miażdżycowy jest dysfunkcja śródbłónka naczyniowego, będącego głównym źródłem naczyniorozszerzającego i przeciwzakrzepowego tlenu azotu, działającego przeciwzakrzepowo prostacykliny i trombomoduliny oraz działającego fibrynolitycznie tkankowego aktywatora plazminogenu. Coraz więcej zwolenników zyskuje koncepcja przewlekłej reakcji zapalnej w błonie wewnętrznej tętnic dużych i średnich, będącej rezultatem interakcji między lipoproteinami osocza, komórkami (monocytami/makrofagami, T limfocytami, komórkami śródbłónka i mięśni gładkich) oraz macierzą zewnątrzkomórkową ściany naczyń krwionośnych. Kluczową rolę w patogenezie miażdżycy odgrywa transportowany z lipoproteinami do ściany naczyń krwionośnych cholesterol, którego znaczenie w rozwoju procesu miażdżycowego zostało potwierdzone w prospektywnych badaniach klinicznych. Czynniki uszkadzającymi śródbłonek mogą być niedotlenienie, stres oksydacyjny, mechaniczne siły ścinające, angiotensyna II, zakażenia, w wyniku czego dochodzi do uwolnienia czynnika jądrowego kappaB (nuclear factor- κ B; NF- κ B), czynnika martwicy nowotworu - α (tumor necrosis factor- α ; TNF - α), czynnika chemotaktycznego monocytów (monocyte chemoattractant protein; MCP-1) oraz cząsteczek adhezyjnych: naczyniowej cząsteczki przylegania (VCAM-1; vascular cell adhesion molecule) i wewnątrzkomórkowej cząsteczki przylegania (ICAM-1; intercellular adhesion molecule). Występowanie komórek piankowatych jest typowe dla pierwszej fazy procesu miażdżycowego, tkz. nacieków tłuszczowych. Pod wpływem czynników wzrostu komórki mięśni gładkich ulegają proliferacji i wydzielają elementy tkanki łącznej, w wyniku czego powstaje blaszka włóknisto-tłuszczowa. Makrofagi i limfocyty gromadzą się dookoła blaszki przyczyniając się do nasilenia procesu zapalnego i destabilizacji blaszki. W konsekwencji dochodzi do jej pęknięcia, aktywacji, adhezji i agregacji płytek oraz wytworzenia się skrzepliny.

W wyniku powstania agregatów płytkowych oraz skrzepliny w tętnicy wieńcowej, rozwijają się ostre zespoły wieńcowe, w tym zawał mięśnia sercowego.

Czynniki ryzyka procesu miażdżycowego

Coraz lepsze zrozumienie złożonej patogenetyki procesu miażdżycowego przyczyniło się do rozpowszechnienia poglądu, iż zasadnicze znaczenie dla oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych ma globalna ocena, czyli suma występujących u pacjenta czynników ryzyka.

Do klasycznych czynników ryzyka miażdżycy, niezależnych od chorego, zaliczmy: wiek (mężczyźni powyżej 45 roku życia, kobiety powyżej 55 roku życia), płeć (męska) oraz uwarunkowania genetyczne (obciążenie rodzinne). Do klasycznych czynników ryzyka zależnych od chorego, przynajmniej częściowo modyfikowalnych, zalicza się: zaburzenia lipidowe (podwyższony poziom cholesterolu we frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL), we frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), obniżony poziom cholesterolu we frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL), hipertrójglicerydemia) oraz nadciśnienie, cukrzycę, palenie tytoniu, otyłość, dietę aterosenną i niską aktywność fizyczną. Ryzyko miażdżycy jest również wyższe u pacjentów z zespołem metabolicznym. Według wytycznych NCEP ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) u chorego istnieją podstawy do rozpoznania zespołu metabolicznego, jeżeli stwierdza się trzy z następujących kryteriów: obwód talii >102 cm u mężczyzn i >88 cm u kobiet, stężenie triglicerydów >150 mg/dl, stężenie HDL-cholesterolu <40 mg/dl u mężczyzn i <50 mg/dl u kobiet, ciśnienie tętnicze >130/85 mmHg lub glikemię >110 mg/dl (1). Nowymi czynnikami ryzyka są: insulinooporność, zwiększona aktywność prozakrzepowa i upośledzona fibrynoliza oraz wysoki poziom stresu oksydacyjnego (nadmiar wolnych rodników tlenowych lub niedobór antyoksydantów). Z badań *Framingham Heart Study*, PROCAM oraz *Physicians Health Study* wynika, że poziom cholesterolu HDL poniżej 35 mg/dl (<0,9 mmol/l) stanowi niezależny czynnik ryzyka niedokrwiennej choroby serca i co szczególnie ważne, ryzyko dotyczy również osób z pożądanym poziomem cholesterolu całkowitego (poniżej 200 mg/dl) (2,3). Do dodatkowych czynników ryzyka należy również osobowość typu A oraz narażenie na przewlekły stres.

Czynniki infekcyjne mogą być również odpowiedzialne za zainicjowanie i progresję choroby np.: *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, wirusy opryszczki, cytomegalii, zapalenia wątroby t. A., Epsteina-Barr, HIV i grypy t. A.

Chlamydia pneumoniae może wpływać na progresję choroby uszkadzając komórki śródbłonna, makrofagi i komórki mięśni gładkich (4). Zastosowanie roksytromycyny u pacjentów z miażdżycą zarostową hamuje proces miażdżycowy, co świadczy o roli *Chlamydii* w patogenetyce tej choroby (5). Stosowanie azytromycyny poprawia również funkcję śródbłonna u pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową (6). Nie można jednak jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie jakie są efekty antybiotykoterapii u pacjentów z udokumentowanym procesem miażdżycowym, ponieważ liczne badania klini-

czne nie potwierdziły skuteczności tego typu leczenia (7-9).

Infekcji bakterią *Helicobacter pylori* towarzyszy podwyższony poziom przeciwciał przeciw białku szoku septycznego 60/65, uważanego za nowy czynnik ryzyka procesu miażdżycowego (10). O znaczeniu wirusa cytomegalii w patogenezie miażdżycy przemawia natomiast fakt, iż leczenie gancyklowirem pacjentów po przeszczepie serca zmniejsza częstość choroby wieńcowej (11).

W ciągu ostatnich kilkunastu lat zidentyfikowano ponad 100 nowych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, nie są one jednak dotychczas standardowo uwzględniane w stratyfikacji globalnego ryzyka. Zalicza się do nich m.in.: wysoki poziom CRP, interleukiny 6, lipoproteiny (a), rozpuszczalnego ligandu CD40, hiperhomocysteinemia, hiperfibrynogemia, hiperurykemia. Poziom CRP, białka ostrej fazy, jest związany z obecnością innych czynników ryzyka takich jak: cukrzyca, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe i otyłość (12). Liczne badania dowiodły podwyższonego ryzyka zawału serca, udaru mózgu lub ostrych epizodów wieńcowych u osób z podwyższonym poziomem CRP (*Physician Health Study* (PHS), *MRFIT*, *European Monica*, *Women's Health Study*, *European Concerted Action of Thrombosis* (ECAT)) (13-17).

Interleukina-6 (IL-6) pobudza makrofagi do wydzielania metaloproteinaz macierzowych, czynnika tkankowego MCP-1 oraz receptorów dla utlenionych LDL. Stwierdzono korelację poziomu IL-6 ze śmiertelnością pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową (18). Podwyższony poziom IL-6 u ludzi zdrowych koreluje z częstością wystąpienia zawału serca. Z kolei stężenie TNF - α w osoczu jest podwyższone u pacjentów po przeżytym zawale serca (19).

Również poziom fibrynogenu, białka ostrej fazy, koreluje z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (20). U pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową wysoki poziom fibrynogenu zwiększa ryzyko ostrych epizodów wieńcowych (21). Stężenie fibrynogenu jest szczególnie wysokie u palaczy tytoniu, porzucenie palenia powoduje jednak jego normalizację (22). Upośledzenie dynamicznej równowagi między procesami krzepnięcia i fibrynolizy i w konsekwencji zwiększona aktywność prozakrzepowa z podwyższonym stężeniem D-dimerów i inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (plasminogen activator inhibitor-1; PAI-1), są również uznawane za czynniki ryzyka. Pacjenci z rozpoznanym procesem miażdżycowym oraz ludzie zdrowi bez przeszłości kardiologicznej z podwyższonym poziomem inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu oraz czynnika von Willebranda (vWF) są obciążeni wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości (23,24).

Ligand CD40 jest białkiem występującym w dwóch formach: związanej z błoną oraz formie rozpuszczalnej (sCD40L). Obie formy ligandu CD40 oddziałują z receptorem CD40, w wyniku czego dochodzi do wzbudzenia reakcji zapalnej (25). Przyłączenie ligandu do receptora w komórkach śródbłonna hamuje migrację komórkową do uszkodzonych miejsc endotelium i powoduje wzrost stężenia MCP-1, E-selektyny I cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 i ICAM-1 (26). Podwyższony poziom sCD40L obserwowano u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i hipercholesterolemią (27). Poziom sCD40L ma również duże znaczenie prognostyczne u osób zdrowych (28).

Homocysteina, aminokwas zawierający siarkę, jest metabolizowana do metioniny lub cysteiny przy udziale koenzymów: witaminy B6, witaminy B12 oraz kwasu foliowego,

których niedobór prowadzi do hiperhomocysteinemii. Aminokwas ten uszkadza komórki śródbłónka, hamuje wydzielanie tlenu azotu, nasila utlenianie LDL, zwiększa stres oksydacyjny i stymuluje proliferację komórek mięśni gładkich oraz sprzyja agregacji płytek (29). Liczne prospektywne, randomizowane badania kliniczne dowiodły związku między podwyższonym poziomem homocysteiny a ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (*Framingham Heart Study*, *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*) (30-32). Podwyższone stężenie homocysteiny stwierdzono również u pacjentów z udarem mózgu (*British Regional Heart Study*) (33).

Kwas moczowy uznawany za jeden z antyoksydantów, może być także źródłem wolnych rodników tlenowych i indukować zjawisko stresu oksydacyjnego, między innymi na drodze peroksydacji lipidów. Badania *in vitro* i *in vivo* sugerują, że kwas moczowy może również hamować proliferację komórek śródbłónka oraz upośledzając produkcję tlenu azotu przyczyniać się do jego dysfunkcji. W komórkach mięśni gładkich kwas moczowy wykazuje działanie prozapalne i proliferacyjne. Hiperurykemii może towarzyszyć podwyższony poziom CRP (34).

Do innych potencjalnych czynników należą: leukocytoza, podwyższone stężenie surowiczego amyloidu A, komórkowych cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 oraz ICAM-1, fosfolipazy A₂ związanej z lipoproteinami (Lp-PLA₂), metaloproteinazy, asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) oraz niska aktywność syntazy tlenu azotu (eNOS). Leukocytoza oraz podwyższony poziom fibrynogenu korelują ze stopniem choroby niedokrwiennej serca (35). Komórkowe cząsteczki adhezyjne VCAM-1 oraz ICAM-1, cząsteczki obecne na powierzchni komórek endotelium, szczególnie we wczesnych stadiach miażdżycy, spełniają rolę immunomodulującą w przewlekłych lub subklinicznych procesach zapalnych (36). Podwyższony poziom VCAM-1 oraz ICAM-1 towarzyszy hiperglikemii i hiperlipidemii (37-40). Badanie ARIC (*The Atherosclerosis Risk In Communities Study*) potwierdziło fakt, iż cząsteczki te, podobnie jak selektyna-E, są niezależnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca (41). Fosfolipaza A₂ związana z lipoproteinami (Lp-PLA₂) jest enzymem produkowanym przez monocyty/makrofagi, komórki T i mastocyty, uczestniczącym w wytwarzaniu cząsteczek prozapalnych i aterogennych (w tym lizofosfatydylocholiny i kwasów tłuszczowych) z utlenionych lipoprotein LDL (42). Wstępne badania kliniczne sugerują możliwość blokady enzymu Lp-PLA₂ (np. przez preparat AGI1067) w surowicy oraz w obrębie blaszek miażdżycowych (43,44) niosąc nadzieję na nową drogę farmakoterapii i profilaktyki przeciwmiażdżycowej w przyszłości.

Stres oksydacyjny jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka procesu miażdżycowego, przy czym mechanizmy proaterogennego działania wolnych rodników tlenowych są złożone i nie do końca poznane. Jednym z najważniejszych rodników jest anion ponadnadtlenkowy mający zasadnicze znaczenie w patogenezie procesu miażdżycowego, ponieważ przekształcając tlenek azotu (NO) do anionu nadtlenoazotynowego ogranicza biodostępność NO (45). Anion nadtlenoazotynowy może utleniać lipidy i nitrozylować białka błonowe oraz ma silne właściwości naczyniokurczące. W ścianie naczyń krwionośnych zachodzi także peroksydacja lipidów. Powstające tu rodniki lipidowe (L•) w połączeniu z tlenem tworzą rodniki nadtlenkowe (LOO•),

a te z kolei reagując z innymi lipidami generują kolejne rodniki lipidowe oraz wodorotlenki lipidów (LOOH). Błony komórkowe zawierające wodoronadtlenki lipidów stają się bardziej narażone na uszkodzenia, przepuszczalne dla jonów, sztywne i mniej sprawne czynnościowo (46). Biodostępność tlenu azotu jest ograniczona nie tylko przez reakcję z anionem ponadtlenkowym, ale również przez ograniczenie jego syntezy. Naturalnym kofaktorem śródbłonkowej syntazy NO jest tetrahydrobiopteryna. W warunkach stresu oksydacyjnego dochodzi do utlenienia tetrahydrobiopteryny, która przestaje pełnić rolę kofaktora syntazy tlenu azotu. Pozbawiona kofaktora syntaza jest źródłem ROS i wytwarza tlenek azotu w zmniejszonej ilości. Synteza tlenu azotu jest więc źródłem nie tylko naczyniorozszerzającego tlenu azotu, ale również naczyniokurczącego, ograniczającego dostępność NO, anionu ponadtlenkowego. ROS są odpowiedzialne nie tylko za ograniczenie biodostępności rozszerzającego NO, ale również za wytwarzanie nadtlenu azotynu (ONOO⁻) działającego naczyniokurcząco i prozakrzepowo. Nadtlenek azotynu może reagować z białkami i lipidami wytwarzając F₂-izoprostany, S-nitrozotiole i nitrotyrozinę. F₂-izoprostany wywołują skurcz naczyń krwionośnych, zwiększają resorpcję sodu w cewkach nerkowych, pobudzają wytwarzanie endoteliny i proliferację mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych oraz działają prozakrzepowo (47). Oprócz wolnych rodników tlenowych, również ADMA (analog L-argininy-asymetryczna L-arginina) może hamować syntazę tlenu azotu (eNOS). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym stwierdzono podwyższony poziom ADMA, przy czym po klasycznej farmakoterapii obserwowano znaczące obniżenie jej stężenia w osoczu (48). Suplementacja L-argininy poprawia funkcję endotelium, hamuje agregację płytek, adhezję monocytów i proliferację mięśni gładkich w badaniach na modelach doświadczalnych (49-51).

Do stratyfikacji ryzyka powszechnie używa się formularza Framingham uwzględniającego jedynie klasyczne czynniki ryzyka (wiek, płeć, stężenie całkowitego cholesterolu, LDL, HDL, wartości ciśnienia tętniczego i palenie tytoniu). Formularz PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*) uwzględnia wiek, LDL cholesterol, palenie tytoniu, HDL cholesterol, wartości ciśnienia tętniczego, obciążenie rodzinne chorobą niedokrwienną serca, cukrzycę oraz poziom trójglicerydów (52).

Profilaktyka procesu miażdżycowego

1. Profilaktyka nefarmakologiczna

Jednym z najważniejszych wyzwań dla medycyny XXI jest zmniejszenie śmiertelności z powodu powikłań miażdżycy. Szeroko rozumiana profilaktyka winna obejmować działania edukacyjne, mające na celu szerzenie wiedzy o właściwym stylu życia oraz eliminowanie czynników ryzyka. W każdym przypadku należy podjąć próbę modyfikacji zachowań niekorzystnych dla zdrowia, porzucenia nałogu palenia tytoniu, ograniczenia spożycia soli kuchennej, nasyconych kwasów tłuszczowych oraz propagowania aktywności fizycznej i kontroli wartości ciśnienia tętniczego. Ze względu na fakt, iż proces miażdżycowy rozpoczyna się już w życiu płodowym i najbardziej intensywnie

rozwija się między 14 a 35 rokiem życia, szczególnie istotna wydaje się być niedoceniana jak dotąd profilaktyka obejmująca dzieci i młodzież, w tym propagowanie właściwych nawyków żywieniowych: ograniczenie spożycia kwasów tłuszczowych nasyconych poniżej 10% kaloryczności diety i cholesterolu pokarmowego poniżej 300 mg dziennie, rozszerzenie diety o działające przeciwmiażdżycowo nienasycone kwasy tłuszczowe oraz spożywania od 400 do 1000 g warzyw i owoców dziennie. Dieta winna być bogata w warzywa, owoce, produkty zbożowe i strączkowe oraz zawierać ryby, chude mięso i produkty mleczne o obniżonej zawartości tłuszczu. Ważne jest zapewnienie odpowiedniej dawki witaminy B6 i B12, kwasu foliowego, flawonoidów oraz dodawanych do margaryn sterolów i stenolów, których spożycie 2-3 gramy dziennie pozwala obniżyć stężenie cholesterolu LDL o 10-15% (53).

Mimo, że liczne badania doświadczalne wskazują na chroniące przed miażdżycą i hipotensyjne działanie antyoksydantów, wyniki prospektywnych badań klinicznych nie potwierdziły jednoznacznie skuteczności stosowania antyoksydantów w prewencji pierwotnej i wtórnej: badanie CHAOS (*Cambridge Heart Antioxidant Study*), HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation*), GISSI-Prevenzione (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*), SPACE (*the Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in End Stage Renal Disease*), HPS (*The Heart Protection Study*). Badanie HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation*) nie potwierdziło ochronnego działania witaminy E w dawce 400 IU dziennie u pacjentów z miażdżycą lub cukrzycą i co najmniej jednym z czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (54). W badaniu CHAOS, stosowanie witaminy E (w dawce 400-800 IU) u pacjentów z udowodnionymi angiograficznie zmianami arteriosklerotycznymi w tętnicach wieńcowych obniżało współczynnik ryzyka śmierci sercowej i zawału mięśnia sercowego nie powikłanego zgonem. Niemniej jednak nie stwierdzono istotnych różnic w zaawansowaniu zmian miażdżycowych między grupą przyjmującą witaminę i placebo oraz nie osiągnięto w badaniu CHAOS istotnie statystycznej zależności pomiędzy przyjmowaniem witaminy E a zgonem sercowym, a nawet zaobserwowano odwrotną korelację (55). Także badanie GISSI (z witaminą E stosowaną w dawce 300 mg/d) sugeruje brak wpływu stosowania witaminy E na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowonaczyniowych (56). Również badanie HPS nie potwierdziło korzyści ze stosowania antyoksydantów (witaminy E w dawce 600 mg/d, witamin C 250 mg/d oraz beta-karotenu 20 mg/dzień) u pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną lub cukrzycą (57). Jakkolwiek brak jest dowodów w postaci pozytywnych wyników randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych z zastosowaniem witaminy C oraz E, wydaje się, że polecanie diety bogatej w antyoksydanty winno być szeroko zalecane nie tylko pacjentom z rozpoznaną miażdżycą, ale również obciążonym ryzykiem chorób sercowonaczyniowych.

Niezależnie od profilaktyki nefarmakologicznej, w wielu przypadkach niezbędna jest jednak profilaktyka farmakologiczna, zarówno pierwotna (u pacjentów bez rozpoznanej miażdżycy lub jej powikłań) jak i wtórna (np. po przebytym zawale mięśnia sercowego lub udarze mózgu). Lekami szeroko stosowanymi i w profilaktyce miażdżycy są przede wszystkim leki przeciwpalne (kwas acetylosalicylowy) oraz statyny (np. atorwastatyna, simwastatyna, lowastatyna).

2. Kwas acetylosalicylowy

Przeciwmiażdżycowe działanie kwasu acetylosalicylowego (acetylsalicylic acid; ASA) polega przede wszystkim na hamowaniu agregacji płytek krwi, w wyniku czego zmniejsza się ryzyko pęknięcia niestabilnej blaszki miażdżycowej i tworzenia zakrzepu mogącego prowadzić do zamknięcia naczynia wieńcowego i w konsekwencji ostrego zespołu wieńcowego. W wyniku blokady cyklooksygenazy-1 w płytkach krwi dochodzi do hamowania powstawania tromboksanu A_2 - silnej substancji o działaniu naczyniokurczącym i proagregacyjnym, inicjującej tworzenie skrzepliny na blaszce miażdżycowej. Blokada ta ma charakter nieodwracalny i trwa 7 do 10 dni, aż do momentu rozpadu trombocyta (58). Farmakologiczne działanie ASA polega nie tylko na działaniu antyagregacyjnym, ale również na ograniczaniu zjawiska stresu oksydacyjnego. Kwas acetylosalicylowy podawany szczerum w dawce 100 mg/kg/dzień zmniejsza aktywność NAD(P)H oksydazy i obniża wytwarzanie anionu nadadtlenkowego (59). ASA działa również przeciwzapalnie, obniża poziom CRP, cytokin oraz jądrowego czynnika transkrypcyjnego (60). Wyższą skuteczność obserwowano u osób z wysokim poziomem CRP (61), co świadczy o znaczeniu procesu zapalnego w patogenezie miażdżycy oraz skuteczności ASA jak leku o charakterze przeciwzapalnym. Skuteczności ASA dowiodły prospektywne badania kliniczne: ISIS-2, RISC, SAPAT (*The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial*), PHS (*Physicians Health Study*) (62-65). Decyzję o wdrożeniu profilaktyki pierwotnej lub wtórnej winna poprzedzać wnikliwa ocena ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz ryzyka powikłań krwotocznych.

3. Statyny

Korekcja zaburzeń lipidowych jest jednym z najważniejszych celów w profilaktyce i terapii procesu miażdżycowego. Transportowany z lipoproteinami do ściany naczyń krwionośnych cholesterol odgrywa kluczową rolę w patogenezie miażdżycy, co zostało potwierdzone w prospektywnych badaniach klinicznych (MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), *West of Scotland Coronary Prevention Study*) (66,67). Klasyczny mechanizm działania statyn opiera się hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA)- enzymu w biosyntezie cholesterolu katalizującego przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, z którego syntetyzowany jest cholesterol (68). Statyny zmniejszają poziom cholesterolu całkowitego, LDL oraz nieznacznie obniżają stężenie VLDL, trójglicerydów i podwyższają poziom HDL. Leki te hamują proces miażdżycowy nie tylko dzięki działaniu hipolipemizującemu, ale również dzięki pleiotropowemu oddziaływaniu na ścianę naczynia krwionośnego. Mają one zdolność odwracania dysfunkcji śródbłonna naczyniowego (69), w tym zwiększania ekspresji i aktywności śródbłonkowej syntazy NO (eNOS) (70), hamowania procesu proliferacji komórek mięśni gładkich, obniżaniu poziomu stresu oksydacyjnego przez wymiatanie wolnych rodników tlenowych (71) i tym samym zmniejszania oksydacji LDL. Leki te wykazują zdolność hamowania procesu zapalnego, w tym hamowania syntezy czynnika chemotaktycznego monocytów (monocyte chemotactic protein-1; MCP-1), oraz czynnika stymulującego kolonie makrofagów (macrophage-colony stimulating factor,

M-CSF) (72). Statyny stabilizują blaszkę miażdżycową i działają przeciwzakrzepowo, fibrynolitycznie i immunomodulująco. Korzyści ze stosowania statyn dowiodły liczne prospektywne badania kliniczne: MIRACL, AVERT, LIPS, PROVE IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*) oraz badanie REVERSAL (73-77).

4. Fibraty

Zasadnicze znaczenie w patogenezie procesu miażdżycowego odgrywa poziom HDL, którego niski poziom koreluje z częstością powikłań miażdżycy w tym zawałem serca. Do leków podnoszącym poziom frakcji HDL zlicza się przede wszystkim fibraty (gemfibrozyl, fenofibrat, klofibrat, bezafibrat i ciprofibrat) oraz znacznie rzadziej stosowane ze względu na liczne działania niepożądane kwas nikotynowy i jego pochodne. Podobnie jak statyny, fibraty działają nie tylko hipolipemizująco (obniżają poziom trójglicerydów, podnoszą poziom HDL i nieznacznie obniżają poziom LDL oraz β -VLDL), ale również pleiotropowo: aktywują specyficzne receptory jądrowe PPAR (peroxisome proliferator activated receptors), które będąc czynnikami transkrypcyjnymi wpływają na ekspresję wielu genów, w tym zmniejszają ekspresję genu dla apolipoproteiny C-III, zwiększają ekspresję genów dla apolipoproteiny A-I, apolipoproteiny C III, będącej inhibitorem lipazy lipoproteinowej (enzymu odpowiadającego za hydrolizę triglicerydów we frakcji VLDL), obniżają poziom fibrynogenu i ekspresję genów odpowiedzialnych za produkcję IL-6 i TNF- α oraz zmniejszają insulinooporność. Przeciwmiażdżycowe działanie fibratów potwierdziły badania: Helsinki *Heart Study* oraz DAIS (*Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS) (78,79).

Inną grupą leków o potencjalnym działaniu przeciwmiażdżycowym mogą być glitazony, które podobnie jak fibraty oddziałują na specyficzne receptory jądrowe (PPAR) oraz obniżają ekspresję receptorów wymiatających CD-36 zmniejszając aktywację monocytów-makrofagów. Potencjalnie przeciwmiażdżycowo działają również leki niesterydowe przeciwzapalne. Ibuprofen zmniejsza produkcję wolnych rodników tlenowych przez aktywowane monocyty-makrofagi, ograniczając ich zdolność do utleniania LDL w warunkach *in vitro*, hamuje ekspresję śródbłonkowych molekuł adhezyjnych, a szczególnie VCAM-1, powoduje wzrost poziomu cholesterolu we frakcji HDL (od 10 do 20%) oraz nasila ekspresję PPAR α w komórkach endotelialnych (80).

Ze względu na znaczącą rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie procesu miażdżycowego leki o działaniu antyoksydacyjnym mają znaczącą pozycję w hamowaniu arteriosklerozy. Aktywność antyoksydacyjną wykazują m.in.: inhibitory konwertazy angiotensyny, karwedilol, spironolakton, blokery kanałów wapniowych oraz statyny. Zefenoprilat (inhibitor ACE zawierający grupy sulfhydrylowe) zmniejsza wytwarzanie anionu nadtlenkowego i ilość wolnych rodników tlenowych (81). Spironolakton zmniejsza aktywność NAD(P)H oksydazy i tym samym ogranicza wytwarzanie anionu nadtlenkowego (82). W badaniu ELSA (*European Lacydypine Study on Atherosclerosis*) stwierdzono zmniejszenie rozwoju blaszki miażdżycowej i mniejszą częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych lacydyną, co jest

konsekwencją także jej działania antyoksydacyjnego (83). Simvastatyna zmniejsza wytwarzanie ROS u szczurów z nadciśnieniem indukowanym przez angiotensynę II, przez co zapobiega rozwojowi nadciśnienia i przerostowi mięśni gładkich naczyń krwionośnych (84). Wiele z dotychczas stosowanych leków wykazuje zatem działanie antyoksydacyjne i powinny być lekami z wyboru u pacjentów z miażdżycą i wysokim poziomem stresu oksydacyjnego, np. cukrzycą lub palaczy tytoniu.

5. Powikłania miażdżycy

Do powikłań miażdżycy zalicza się: chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego (pod postacią zawału serca, nagłego zgonu sercowego, zaburzeń rytmu lub niewydolności serca), miażdżycę tętnic mózgowych (pod postacią zaburzeń krążenia mózgowego, napadów TIA lub udaru mózgu) oraz miażdżycę aorty, tętnic nerkowych, kręzkowych i tętnic kończyn dolnych.

Miażdżycą i jej powikłania są najczęstszą przyczyną zachorowań i zgonów w Polsce. W latach 1991-2002 stwierdzono spadek umieralności z powodu chorób układu krążenia. W 2002 r. choroby układu krążenia stanowiły ok. 47,1% zgonów, podczas gdy na początku lat 90-tych były przyczyną ponad 52% ogółu zgonów. Wskaźnik śmiertelności (SDR; *the standardised death rate*) z powodu chorób układu sercowo- naczyniowego, który wynosił w 1990 aż 589/100 000 ludności/rok, obniżył się w 2002 roku do poziomu 413/100 000. Niepokojący jest fakt zatrzymania tendencji spadkowej w 2003 roku (SVR: 416/100 000 ludności/rok) w porównaniu z rokiem poprzednim. Niestety rośnie również liczba zgonów z powodu chorób naczyń mózgowych oraz nadciśnienia tętniczego. SDR z powodu chorób naczyniowo-mózgowych w 1990 wynosił 73/100 000, a w 2003 aż 95/100 000. Zapadalność na udary mózgu w Polsce kształtuje się na średnim europejskim poziomie (około 170/100 000 ludności/rok), natomiast umieralność należy do jednej z najwyższych (80/100 000 ludności/rok) i nie wykazuje tendencji spadkowej. Ze względu na rozpowszechnienie chorób układu krążenia oraz niepokojąco wysoką śmiertelność, szczególnie z powodu chorób naczyniowo-mózgowych, profilaktyka procesu miażdżycowego i wczesne wykrywanie chorób układu sercowo- naczyniowego stanowią jedno z najważniejszych wyzwań medycyny w XXI wieku.

Piśmiennictwo

1. The Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002; 106:106(25):3143-421.
2. Boden WE.: High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol*. 2000;86(12A):19L-22L.
3. Assmann G., Schulte H.: Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol*. 1992;70(19):10H-13H.
4. Yamashita K, Ouchi K, Shirai M, Gondo T, Nakazawa T, Ito H.: Distribution of Chlamydia pneumoniae infection in the atherosclerotic carotid artery. *Stroke*. 1998 Apr;29(4):773-8.
5. Krayenbuehl PA, Wiesli P, Maly FE, Vetter W, Schulthess G: Progression of peripheral arterial occlusive disease is associated with Chlamydia pneumoniae seropositivity and can be inhibited by antibiotic treatment. *Atherosclerosis*. 2005 Mar;179(1):103-10.
6. Parchure N, Zouridakis EG, Kaski JC.: Effect of azithromycin treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease and evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *Circulation*. 2002 ;105(11):1298-303.
7. Vainas T, Stassen FR, Schurink GW, Tordoir JH, Welten RJ, van den Akker LH, Kurvers HA, Bruggeman CA, Kitslaar PJ.: Secondary prevention of atherosclerosis through chlamydia pneumoniae eradication (SPACE Trial): a randomised clinical trial in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 ;29(4):403-11.
8. Kannengiesser M, Kaltenbach M, Stille W, Reifart N, Haase J.: Influence of doxycycline on clinical and angiographic outcome following percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol*. 2004 ;17(6):447-53.
9. Zahn R, Schneider S, Frilling B, Seidl K, Tebbe U, Weber M, Gottwik M, Altmann E, Seidel F, Rox J, Hoffler U, Neuhaus KL, Senges J: Working Group of Leading Hospital Cardiologists. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. *Circulation*. 2003;107(9):1253-9.
10. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, Hood S, McColl KE, Hillis WS.: Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of Helicobacter pylori and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1998;19(3):387-94.
11. Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, Stinson EB, Brown BW Jr, Merigan TC, Schroeder JS.: Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 1999 ;100(1):61-6.
12. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC i wsp.: C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factor: a population based cross sectional study.

BMJ 1996, 312: 1061-5.

13. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH: Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17 (6), 1121-1127.
14. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN.: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol.* 1996;144(6):537-47.
15. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB: C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999;99(2):237-42.
16. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH.: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998, 8: 731-3.
17. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349(9050):462-6.
18. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A: Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001 7;286(17):2107-13.
19. Ridker, P. M., N. Rifai, M. J. Stampfer, and C. H. Hennekens. 2000. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101:1767-1772.
20. Ernst E., Resch K.L.: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 12: 956-63.
21. Thomson S.G. i wsp.: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 10: 635-41.
22. Ernst E., Matrai A.: Abstention from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology. *Atherosclerosis*, 1987, 1: 75-7.
23. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation.* 1996; 94: 205720-63.
24. Thoenes AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, Hallmans G. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation.* 1998; 98: 2241-7.
25. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implication for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U*

- SA. 1997; 94: 1931-1936.
26. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998; 391: 591-594.
 27. Aukrust P, Müller F, Ueland T; et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. *Circulation*. 1999; 100: 614-20.
 28. Schönbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation*. 2001; 104: 2266-8.
 29. Welch G.N.: Homocysteine and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med*. 1998, 338: 1042
 30. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1077-80.
 31. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 1995; 24: 704-709.
 32. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1998; 98: 204-210.
 33. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 1995; 346: 1395-1398.
 34. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol*. 2005 ;25(1):39-42.
 35. Miche E, Baller D, Gleichmann U, Mannebach H, Schmidt H, Prohaska W. Fibrinogen and leukocyte number in coronary heart disease. Correlation with angiography and clinical degree] *Z Kardiol*. 1995; 84(2):92-7.
 36. Wallen, N. H., C. Held, N. Rehnqvist, and P. Hjendahl. 1999. Elevated serum intercellular molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction. *Eur. Heart J*. 20:1039-1043.
 37. Ceriello A, Falletti E, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Ezsol Z, Gonano F, Bartoli E: Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; 30 :146-149.
 38. Chen NG, Azhar S, Abbasi F, Carantoni M, Reaven GM: The relationship between plasma glucose and insulin responses to oral glucose, LDL oxidation, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2000; 152:203-208.
 39. Hackman A, Abe Y, Insull W Jr, Pownall H, Smith L, Dunn K, Gotto AM Jr, Ballantyne CM: Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996; 93 :1334-1338.
 40. Kowalski J, Okopien B, Madej A, Makowiecka K, Zielinski M, Kalina Z, Herman ZS: Levels of sICAM-1, sVCAM-1 and MCP-1 in patients with hyperlipoproteinemia IIa and IIb. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39 :48-52.
 41. Hwang, S. J., C. M. Ballantyne, A. R. Sharrett, L. C. Smith, C. E. Davis, A. M. Gotto, Jr., and E. Boerwinkle. 1997. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and

- E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96:4219-4225
42. Koenig W, Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Lowel H. Systemic Low-Grade Inflammation and Risk of Coronary Heart Disease: Results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Studies. *Gesundheitswesen*. 2005;67:62-7.
 43. Booker ML. Lp-PLA(2) Inhibitors (GlaxoSmithKline). *IDrugs*. 2001;4(10):1173-7.
 44. Kunsch C, Luchmoun J, Grey JY, Olliff LK, Saint LB, Arrendale RF, Wasserman MA, Saxena U, Medform MD. Selective inhibition of endothelial and monocyte redox-sensitive genes by AGI-1067: a novel antioxidant and anti-inflammatory agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308(3):820-9.
 45. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol*. 1986; 250: 822-827.
 46. Karasek M., Lewiński A., Reiter R.J. Melatonina: znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne. *Endokrynologia Polska*. 2001; 52: 81-100.
 47. Morrow J.D., Roberts L.J. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog Lipid Res*. 1997; 36:1-21.
 48. Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, Lee YS, Pachinger O, Choi YH, Lee SH, Park JE. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):729-33.
 49. Boger RH, Bode-Boger SM, Mugge A, Kienke S, Brandes R, Dwenger A, Frolich JC. Supplementation of hypercholesterolaemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production. *Atherosclerosis*. 1995;117(2):273-84.
 50. Tsao PS, McEvoy LM, Drexler H, Butcher EC, Cooke JP. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation*. 1994, 89(5):2176-82.
 51. Boger RH, Bode-Boger SM, Phivthong-ngam L, Brandes RP, Schwedhelm E, Mugge A, Bohme M, Tsikas D, Frolich JC. Dietary L-arginine and alpha-tocopherol reduce vascular oxidative stress and preserve endothelial function in hypercholesterolemic rabbits via different mechanisms. *Atherosclerosis*. 1998; 141(1):31-43.
 52. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCA-M) study. *Circulation*. 2002; 105: 310-315.
 53. Nguyen T.T.: The cholesterol-lowering action of plant stanol esters. *J Nutr*. 1999;129(12):2109-12.
 54. Hoogwerf B.J., Young J.B. The HOPE study. Ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not. *Clin. J. Med*. 2000; 67: 287-293.
 55. Ness A, Smith GD. Mortality in the CHAOS trial. Cambridge Heart Antioxidant Study. *Lancet*. 1999; 353:1017-1018.
 56. Stone N.J. The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI)-Prevenzione Trial on fish oil and vitamin E supplementation in myocardial infarction survivors. *Curr Cardiol Rep*. 2000; 2: 445-451.

57. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 23-33.
58. Patrono C.: Aspirin as an antiplatelet drug. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330: 1287.
59. Wu R., Lamontagne D., de Champlain J. Antioxidative properties of acetylsalicylic Acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2002; 105: 387-392.
60. Tiran A. i wsp.: Aspirin inhibits Chlamydia pneumoniae - induced nuclear factor-kappa B activation, cytokine expression, and bacterial development in human endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002, 22: 1075-80.
61. Ridker P.M. i wsp.: Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336: 973-979.
62. ISIS-2 Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
63. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Study Investigators. *Lancet* 1992, 34: 145-153.
64. The RISC Group : Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*. 1990 ;336(8719):827-30.
65. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group: Final report on aspirin component of ongoing Physicians Health Study. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321:129-35.
66. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* 1992;152(1):56-64.
67. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet*. 1996;348(9038):1339-42.
68. Manzoni M., Rollini M.: Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. *Applied Microbiology & Biotechnology* 2002, 5: 555-64.
69. Endres M. i wsp.: Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998, 15: 8880-5.
70. Laufs U. i wsp.: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998, 12: 1129-35
71. Rikitake Y. i wsp.: Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001, 1: 87-96.
72. Kwak B.R., Mach F.: Statins inhibit leukocyte recruitment: new evidence for their anti-inflammatory properties. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*

2001, 8: 1256-8.

73. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF, Ganz P, Ezekowitz M, Chaitman BR, Leslie SJ, Stern T; MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation*. 2002;106(13):1690-5.
74. Waters DD. Medical therapy versus revascularization: the atorvastatin versus revascularization treatment AVERT trial. *Can J Cardiol*. 2000;16 Suppl A:11A-3A.
75. Lee CH, de Feyter P, Serruys PW, Saia F, Lemos PA, Goedhart D, Soares PR, Umans VA, Ciccone M, Cortellaro M. Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol intervention prevention study (LIPS) Heart. 2004;90(10):1156-61.
76. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT/TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1644-8.
77. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Mar 3;291(9):1071-80.
78. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation*. 1995;92(7):1779-85.
79. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, Hamsten A, Taskinen MR; DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*. 2003;107(13):1733-7.
80. Zapolska-Downar D, Naruszewicz M, Zapolski-Downar A, Markiewski M, Bukowska H, Millo B. Ibuprofen inhibits adhesiveness of monocytes to endothelium and reduces cellular oxidative stress in smokers and non-smokers. *Eur J Clin Invest*. 2000 Nov;30(11):1002-10.
81. Cominacini L., Pasini A., Garbin U., Evangelista S., Crea A.E. Tagliacozzi D. i wsp. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am. J. Hypertens*. 2002; 15: 891-895.
82. Viridis A., Neves M.F., Amiri F., Viel E., Touyz R.M., Schiffrin E.L. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40: 504-510.
83. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., Neiss A., Mancia G., Dal Palu C. i wsp. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-2427.

84. Delbosc S., Cristol J.P., Descomps B., Mimran A., Jover B. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension*. 2002; 40: 142-147.

Leczenie cukrzycy typu 1. - rola farmaceuty

Cukrzyca typu 1 jest chorobą metaboliczną, w której stwierdza się podwyższony poziom cukru w wyniku bezwzględnego niedoboru insuliny. Najczęściej przyczyną choroby jest proces zapalny, autoimmunologiczny, z wytworzeniem swoistych przeciwciał - dochodzi wówczas do zniszczenia komórek beta wysp trzustkowych, które wydzielają insulinę. Zwykle stwierdza się chorobę w młodym wieku, u osób dorosłych rozpoznaje się coraz częściej typ 1 cukrzycy pod postacią późno ujawniającej się cukrzycy autoimmunologicznej (Typ LADA).

Insulina jest jednym z zasadniczych hormonów ustroju, nasila syntezę białek i tłuszczów, ma zasadniczy wpływ na zużycie glukozy przez tkanki i wykorzystanie jej w procesie glikolizy (dostarczanie energii do przemian wewnątrzkomórkowych). Niedobór tego hormonu powoduje szereg dramatycznych objawów chorobowych ostrych i przewlekłych.

Początek cukrzycy typu 1. jest zwykle ostry - występuje spadek wagi ciała, picie nadmiernych ilości płynów, chudnięcie, osłabienie, objawy kwasicy metabolicznej.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się znacznego stopnia hyperlikemię, glikozurię i typowe zmiany w badaniu gazometrycznym.

Rozpoznanie cukrzycy jest możliwe wówczas gdy

1. stwierdza się typowe objawy choroby i glikemię przygodną powyżej 200 mg%
2. glikemia na czczo jest większa niż 125 mg%, potwierdzona drugim badaniem, w którym także przekracza tą wartość
3. glikemia na czczo jest podwyższona 100 - 125 mg% - istnieją wówczas wskazania do wykonania krzywej cukrowej.

Cukrzycę można rozpoznać, gdy w 2 godzinie tego testu (75 g glukozy rozpuszczonej w 300 ml wody wypitej w ciągu 5 minut) glikemia przekracza 199 mg%

Rozpoznanie cukrzycy w aptece

Ważne jest aby farmaceuta miał czas na rozmowę z pacjentem, może wówczas zwrócić uwagę na typowe objawy cukrzycy. W aptece powinien być glukometr, wówczas, najlepiej w pokoju na zapleczu, można oznaczyć u chorego poziom cukru i zalecić udanie się do lekarza, a w przypadkach wysokiej glikemii i kwasicy wezwać Pogotowie Ratunkowe.

W leczeniu cukrzycy typu 1. podstawą leczenia jest stosowanie insuliny, a także prze-

strzeżenie zaleceń dietetycznych, wskazówek dotyczących stylu życia i umiarkowane dozowanie wysiłków fizycznych.

Zasadniczą drogą podawania insuliny w leczeniu przewlekłym jest podawanie podskórne, tylko w przypadkach ciężkich, w szpitalu, podaje się wlewy dożylnie insuliny najczęściej za pomocą pompy infuzyjnej. Niestety nie jest to droga fizjologiczna - w normalnych warunkach hormon ten osiąga maksymalne stężenie w wątrobie. W przypadku podania do tkanki podskórnej insulina osiąga zbyt duże stężenie w tkankach obwodowych w stosunku do wątroby. Nie hamuje to w wystarczającym stopniu wydzielania glukagonu, doprowadzając do nadmiernej stymulacji glukoneogenezy. Poza tym bardzo trudno przy tym typie insulinoterapii reagować dostatecznie elastycznie na zmieniające się stężenia cukru we krwi. Z tego powodu często dochodzi do hypo lub hyper-glikemii. Nie bez znaczenia jest także to, że podajemy hormon o zmienionych własnościach fizykochemicznych, z dodatkami, domieszkami chemicznymi. Obecnie zdecydowana większość chorych leczona jest insulinami ludzkimi, w ostatnich latach duże znaczenie zyskują odgrywać także insuliny modyfikowane genetycznie, analogi o zmienionej sekwencji aminokwasów (analogi krótko działające) lub insuliny modyfikowane poprzez dodanie podstawnika (analogi długodziałające). Wyniki stosowania tak modyfikowanych insulin są bardzo zachęcające, mimo to należy podkreślić, że brak do tej pory długotrwałych obserwacji wpływu leczenia analogami na odległe skutki terapii.

Insuliny najczęściej stosowane:

1. Krótkodziałające

- a) typu Regular (ludzkie) - początek działania po ok. 30 min. czas działania 5-7 godz.

Actrapid HM, Gensulin R, Humulin R, Insuman Rapid

- b) analogi b. szybko działające

Humalog (Lys-Pro), Novo-Rapid(Aspart) - początek działania 5-15 min., czas działania 3-4 godz.

2. Pośredni czas działania(baza)

Typu N(NPH)- Gensulin N, Humulin N, Insulatard HM- początek działania 1-1,5 g.

czas działania 18 - 24 godz.

3. Długi czas działania(baza)

Lantus

Levemir (analog bezszczytowy)- czas działania do 24 godz.

- 4. Mieszanki o różnych proporcjach insuliny krótko i długodziałającej, cyfra oznacza procent lub część insuliny ludzkiej lub analogu szybko działającego

Dawki insuliny są ustalane indywidualnie przez lekarza wg wieku chorego, wagi ciała, aktywności zawodowej, przyzwyczajęń dotyczących stylu życia i diety.

Podstawowa dawka dobowa

Dzieci przed pokwitaniem	0,5 - 0,7 j./kg
Młodzież w okresie pokwitania	0,8 - 1,2 j./kg
Dorośli	0,5 - 0,8 j./kg

Dawka wyrównawcza

1 jednostka insuliny krótkodziałającej na każde 30 - 50 mg% cukru powyżej ustalonego przez lekarza poziomu (100 - 130 mg%)

Korekta dawki

Wysiłek - konieczność zmniejszenia dawki
Dodatkowy posiłek - dodatkowa dawka insuliny

Insulinoterapia

Istnieje kilka schematów insulinoterapii

1. Konwencjonalna (nie polecana w tym typie cukrzycy).

2 wstrzyknięcia mieszanek insulinowych (przed śniadaniem i przed kolacją)

2. Insulinoterapia intensywna

Baza - 2 dawki insuliny typu **N** (NPH) co stanowi 40 - 50% dawki dobowej

Bolusy - 3 dawki insuliny typu **R** (Regular) wg sztywnego schematu

Zaletą jest tu stosunkowo prosty schemat terapeutyczny.

Wadą - konieczność utrzymywania stałej diety i trybu życia, ten schemat nie uwzględnia aktualnych poziomów cukru

3. Insulinoterapia funkcjonalna

Dawki insuliny modyfikowane w zależności od aktualnego pomiaru glikemii uwzględniają plan dnia, rodzaj i wielkość posiłków, a także ewentualne zdarzenia losowe jak wysiłek fizyczny i inne choroby.

W tym schemacie celem jest naśladowanie fizjologicznego rytmu wydzielania insuliny - podaje się dawkę insuliny bazowej (**baza**), która stanowi 40 - 50% dawki dobowej, a następnie **bolusy** przedposiłkowe/posiłkowe w dawkach zależnych od aktualnego pomiaru glikemii i spożywanych posiłków. Dawki insuliny *krótkodziałającej* obliczane są w oparciu o aktualny poziom cukru i planowane spożycie pożywienia oceniane wg ilości jednostek węglowodanowych (WW). Ilość jednostek insuliny przypadające na 1 WW wylicza lekarz wspólnie z pacjentem, kierując się zasadą, że rano (przed południem) na 1 WW należy podać 1,5 - 2,5 jedn. insuliny, zaś w pozostałe części dnia przeciętnie wypada 1 j. insuliny na 1 WW.

Należy jeszcze uwzględnić *wysiłkową korektę dawki*, która jest bardzo indywidualna. Każdy pacjent musi sam - wg wskazówek lekarza leczącego ocenić jak różne wysiłki fizyczne obniżają u niego poziom cukru - o ile i po jakim czasie. Wysiłkowa korekta dawki może doprowadzić do zmniejszenia dawki insuliny krótkodziałającej nawet o 10 - 40 %!

Ten schemat terapeutyczny wymaga od chorego częstego oznaczania poziomów cukru (4-6 razy na dobę), umiejętności obliczania ilości jednostek WW i obliczania dawek

insuliny, a także ścisłego współdziałania z dobrze wyszkolonym lekarzem diabetologiem.

Z powodu tych problemów często pacjenci wybierają prostszy schemat leczenia insulinoterapii za pomocą 2 wstrzyknięć mieszanki insuliny krótko/długo działającej, z dodatkiem insuliny krótkodziałającej przed obiadem.

Dawki insuliny krótkodziałającej należy wstrzykiwać na ok. 30 min. przed posiłkiem co zmusza chorego do planowania określonej porcji jedzenia, niedogodności tej nie ma w przypadku stosowania analogów szybko działających, które mogą być stosowany w trakcie, a nawet tuż po posiłku.

Pompy insulinowe

Wprowadzenie do lecznictwa pomp insulinowych doprowadziło do dalszego postępu w leczeniu cukrzycy typu 1., usprawniło podawanie podskórne insuliny i zmniejszyło częstość hypoglikemii. Pacjenci oceniają, że znacznej poprawie ulega jakość życia i zbliżenie stylu życia do osób zdrowych.

Pompa insulinowa zapewnia stały podskórny wlew insuliny, istnieje możliwość podania dawki bazowej w okresie międzyposiłkowym i nocnym, podawania bolusów posiłkowych w ramach różnych programów. Oczywiście pompy mają sygnalizację błędów technicznych. Nie eliminuje to konieczności dobrej edukacji pacjenta (wręcz przeciwnie), wielokrotnych pomiarów glikemii i obliczania każdorazowej dawki insuliny. Nie bez znaczenia jest także duży koszt pomp i oprzyrządowania (igły, cewniki).

Cele leczenia

Insulinoterapia ma na celu uzyskanie z jednej strony podstawowego stężenia insuliny we krwi i płynie tkankowym, a ponadto zapewnić poposiłkowe zwyżki poziomu insuliny.

Należy dążyć do osiągnięcia wszystkich wartości docelowych dotyczących gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego

Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej (wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2006 r.)

- ▶ poziom hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} 6,1% - 6,5%
- ▶ glikemia na czczo podczas samokontroli 70 - 90 mg%
- ▶ glikemia 2 godz. po posiłku 70 - 135 mg%

Kryteria wyrównania gospodarki lipidowej

- ▶ stężenie cholesterolu całkowitego < 175 mg%
- ▶ stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg%
- ▶ stężenie cholesterolu frakcji HDL- mężczyźni > 40 mg%, kobiety > 50%
- ▶ stężenie triglicerydów < 150 mg%

Kryteria wyrównania ciśnienia tętniczego

- ▶ ciśnienie skurczowe < 130 mmHg
- ▶ ciśnienie rozkurczowe < 80 mmHg

Chory powinien pozostawać pod stałą kontrolą lekarza domowego, okresowo diabetologa, w zależności od fazy choroby i stopnia wyrównania konieczne jest oznaczanie hemoglobiny glikowanej co 3-6 miesięcy, podobnie frakcji lipidowych (i ewentualnie celowane leczenie zaburzeń), co kilka miesięcy badanie moczu na obecność mikroalbuminurii, konieczne są coroczne kontrole okulistyczne i neurologiczne.

Konieczne jest aby w aptece cukrzyk otrzymał pomoc przed - medyczną także w przypadkach hypoglikemii.

Objawy hipoglikemii poinsulinowej

Wzmoczona potliwość, kołatanie serca, drżenia mięśniowe, uczucie głodu, brak orientacji, zawroty głowy, zaburzenia mowy, upośledzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia widzenia, nietypowe zachowania, halucynacje.

Przy lekkim niedocukrzeniu rzędu 40 - 60 mg% wystarcza podanie puszek coli, kilku łyżeczek cukru, słodkiej herbaty, w przypadku śpiączki hipoglikemicznej nie wolno podawać płynów doustnie, konieczne jest podanie awaryjne glukagonu (Glukagen-Kit) 1 mg im, sc, iv. lub dożylnie podanie glukozy.

Niestęchanie ważna jest edukacja chorych, w tym zakresie rola farmaceuty jako członka zespołu terapeutycznego jest nie do przecenienia. Musi on być przygotowany na udzielenie odpowiedzi chorym z zakresu insulinoterapii - rodzajów insulin, ich własności farmakokinetycznych, obsługi glukometrów, różnych typów wstrzykiwaczy i pomp insulinowych.

Analiza farmakoekonomiczna jako narzędzie służące do optymalizacji farmakoterapii

Powszechnie wiadomo, że podstawową zasadą działań ekonomicznych jest minimalizacja kosztów, bądź maksymalizacja korzyści w stosunku do ponoszonych nakładów.

W sferze ochrony zdrowia zmniejszenie kosztów nie jest bez znaczenia, nie może być jednak uzasadnieniem podejmowania lub niepodejmowania działań z zakresu opieki zdrowotnej.

Z natury postaw etycznych człowieka wynika potrzeba ratowania życia niezależnie od kosztów, jakie zostaną poniesione. Natomiast zakres ingerencji w ratowanie zdrowia uzależniony jest od subiektywnego postrzegania zagrożenia utraty życia. Im zagrożenie to jest mniejsze, tym w większym stopniu wzrasta czujność nad ponoszonymi kosztami.

Współczesna medycyna stwarza możliwości osiągnięcia znacznych sukcesów w ratowaniu zdrowia i życia dzięki zastosowaniu procedur opartych na nowoczesnych odkryciach nauki i techniki. Jednocześnie, stale powiększająca się wiedza społeczeństwa o tych możliwościach pociąga za sobą wzrost oczekiwań w zakresie świadczeń usług medycznych.

Zderzenie z rzeczywistością, która ujawnia się ograniczonością zasobów rodzi potrzebę poszukiwania rozwiązań, które pozwolą na osiągnięcie zamierzonego celu tj. wyleczenia chorego najmniejszym nakładem sił i środków.

W procedurach medycznych osiągnięcie oczekiwanego efektu klinicznego zależy w dużym stopniu od doboru odpowiedniego leku.

Wśród leków występujących na rynku są takie, które posiadają podobne lub jednakowe wskazania terapeutyczne. Wybór, więc jednego z nich nie jest sprawą prostą i wymaga przeanalizowania, który będzie najkorzystniejszy dla osiągnięcia zamierzonego efektu, a zarazem będzie generować najniższe koszty leczenia. Obserwacja zjawisk występujących w prywatnej praktyce medycznej wskazuje, że ratowanie zdrowia uzależnione jest od zasobów stawianych do dyspozycji leczącego i jest to akceptowane przez obie strony tego procesu.

Natomiast w jednostkach służby zdrowia finansowanych z zasobów gromadzonych solidarnościowo (NFOZ, firmy ubezpieczeniowe) wybór procedury medycznej stwarza duże kłopoty.

Przyczyną takiego stanu rzeczy jest brak u lekarzy umiejętności prawidłowego szacowania wielkości dostępnych zasobów. W organizacji zbiorowej opieki zdrowotnej zasoby są zawsze większe niż potrzeby indywidualnego pacjenta, ale zawsze za małe do zrealizowania koniecznych procedur medycznych dla wszystkich potrzebujących.

W rozwiązywaniu powstających dylematów decyzyjnych istotną rolę spełniają nauki

ekonomiczne. Pozwalają one za pomocą swoich narzędzi wyliczyć i porównać koszty uzyskiwanych efektów w alternatywnych procedurach.

Umiejętność dokonywania prawidłowej interpretacji analiz ekonomicznych jest więc coraz cenniejsza dla menadżerów opieki zdrowotnej, lekarzy rodzinnych, farmaceutów klinicznych i aptekarzy. Zapotrzebowanie na tę wiedzę pociąga za sobą rozbudowę szczególnej dyscypliny ekonomii, jaką jest ekonomika zdrowia. Zaliczana jest ona do nauk społecznych stojących na pograniczu nauk ścisłych i humanistycznych.

Ekonomika zdrowia naucza o tym, w jaki sposób racjonalnie użytkować ograniczone zasoby opieki zdrowotnej tak, aby wykorzystać je najbardziej optymalnie i z maksymalną korzyścią dla społeczeństwa oraz indywidualnego pacjenta.

Działem ekonomiki zdrowia jest farmakoekonomika zajmująca się jednoczesną oceną kosztów i wyników alternatywnych procedur medycznych, w których stosowany jest lek.

Jej specyficznymi narzędziami są analizy farmakoekonomiczne, których wyniki są podstawą do podejmowania decyzji wyboru najkorzystniejszej alternatywy.

Wyróżnić można ich cztery podstawowe typy:

1. analiza minimalizacji kosztów
2. analiza koszt/korzyść
3. analiza koszt/efektywność
4. analiza koszt/użyteczność.

O wyborze typu analizy decyduje sposób przedstawiania wyników alternatywnych terapii.

W analizie minimalizacji kosztów i analizie koszt/korzyść wyniki przedstawiane są w jednostkach monetarnych.

Analiza koszt/efektywność wykorzystywana jest gdy wyniki z porównywanych programów są wyrażane w kategoriach opisowych takich jak:

- ▶ ilość wyleczonych pacjentów,
- ▶ jednostki obniżonego ciśnienia w mm Hg,
- ▶ zaoszczędzone dni kalectwa,
- ▶ lata ze skorygowaną niesprawnością,
- ▶ ilość uratowanych lat życia.

Analizę koszt/użyteczność wykorzystuje się, gdy wyniki programów wyrażone są w jednostkach preferencji DALY (dodane lub stracone lata życia ze skorygowaną niesprawnością) lub QALY (lata życia ze skorygowaną jakością).

Wyniki analizy są wiarygodną podstawą podejmowania decyzji wyboru najkorzystniejszej alternatywy, ale tylko dla podmiotu liczącego jedynie koszty które on sam ponosi. Wynika z tego, że najkorzystniejsza alternatywa dla pacjenta może nie być najkorzystniejszą alternatywą dla płatnika usług, szpitala, czy wreszcie producenta leków, ponieważ w procesie uzyskiwania danego efektu każdy z nich ponosi odmienne koszty.

W centrum uwagi analiz farmakoekonomicznych znajdują się leki, bo ich właściwości farmakologiczne i cena mają decydujący wpływ na osiągany efekt i koszty procesu leczenia.

Przybliżenie problematyki analiz farmakoekonomicznych ułatwi przesłедzenie ich typów.

Analiza minimalizacji kosztów

Metoda ta wykorzystywana jest, gdy korzyści z zastosowania alternatywnych programów, w tym leków, są identyczne, czyli dają identyczny wynik końcowy.

Analiza ta może znaleźć zastosowanie przy porównaniu farmakoterapii lekiem stosowanym doustnie lub dożylnie, lekami o różnych nazwach ale będących swoimi odpowiednikami a nawet lekami synonimowymi.

Podejmuje się decyzje o zastosowaniu programu z najniższymi kosztami. Czyli celem tej analizy jest określenie, która z terapii dająca jednakowy efekt jest mniej kosztowna.

Porównanie kosztów procedur medycznych, w których zastosowano leki różnych producentów o odmiennych nazwach i cenach, ale będących w stosunku do siebie odpowiednikami jest stosunkowo proste i sprowadza się do porównywania cen użytych leków.

Leki będące swoimi odpowiednikami mają podobne parametry farmakokinetyczne i z punktu widzenia farmakologii klinicznej są uważane za równocenne gdy różnice w ich parametrach AUC i Cmax mieszczą się w zakresie 0,8-1,25 :

Różnią się natomiast nazwą i ceną. Np.

Tabela 1. Porównanie cen leków będących swoimi odpowiednikami.

Nazwa Międzynarodowa	Nazwa handlowa	Cena	Odpłatność pacjenta	Porównanie odpłatności pacjenta w %
<u>Doxazosinum</u>	Cardura tab. 2mg x 30 tab.	34,66	10,40	100%
	Zoxon tab. 2mg. x 30 tab.	51,11	26,85	258,17%
<u>Ranitidinum</u>	Ranitin 150 x 60 tab.	8,94	6,40	100%
	Apo Ranitidine 150 x 60 tab.	12,58	10,04	156,8%

Większe trudności sprawia porównanie kosztów procedur medycznych, w których zastosowano leki synonimowe mające różne dawki substancji farmakologicznie czynnej, różną ilość porcji w opakowaniu i odmienną cenę.

Wybór najtańszej alternatywy wymaga dodatkowych przeliczeń uwzględniających cenę 1DDD każdego z tych leków.

Tabela 2. Porównanie cen leków synonimowych.

Nazwa Międzynarodowa	Nazwa handlowa	Cena	Odpłatność pacjenta	Porównanie odpłatności pacjenta w %	Cena 1 DDD
<u>Isosorbidi Dinitras</u>	Cardonit	2,87	2,87	100%	100%
	prolongatum 40 tab. Retard 40mg Jsoket retard 20mg x 20 tab.	14,24	14,24	495%	1960%

Analiza minimalizacji kosztów leczenia w przypadkach zastosowania leków będących swoimi odpowiednikami, lub leków synonimowych w porcjach przeliczonych na identyczne ilości substancji farmakologicznie czynnej sprowadza się do porównania kosztów procedury, bo uzyskiwane efekty lecznicze są identyczne.

Natomiast przy porównywaniu alternatywnych procedur medycznych, w których zastosowano odmienne substancje lecznicze, mimo że wykazujące ten sam kierunek działania farmakologicznego, analiza kosztów procedury może stanowić jedynie składową analiz farmakoekonomicznych takich jak: koszt/efektywność, koszt/korzyść, ponieważ po zastosowaniu tych leków jednakowe efekty mogą być osiągnięte w różnym stopniu i obarczone dodatkowymi efektami pozytywnymi lub negatywnymi.

Dużą nieprawidłowością jest to, że analiza minimalizacji kosztów jest obecnie coraz częściej wykorzystywana w szpitalach w celu znalezienia najtańszych leków zapewniających wyleczenie danego schorzenia. Postępowanie takie najczęściej generuje dodatkowe koszty zarówno szpitala jak i chorego prowadząc w rezultacie do pogłębienia istniejących trudności ekonomicznych.

Natomiast w przypadku lecznictwa otwartego już same koszty procedury stanowiące składową analizy farmakoekonomicznej muszą być szczególnie analizowane, ze względu na ograniczone zasoby leczzonego, które warunkują jego zachowania. Coraz częściej zdarza się, że chorzy realizują recepty na przepisane leki ze znacznym opóźnieniem lub wcale ich nie wykupują podejmując samemu zastępcze leczenie skutkujące najczęściej pogorszeniem stanu zdrowia.

Analiza koszt/korzyść

Wykorzystywana jest w przypadkach porównania alternatywnych interwencji medycznych wywołujących obok określonych efektów dodatkowe korzyści lub dodatkowe działania niepożądane.

W analizie tej efekty alternatywnych terapii przeliczone muszą być na jednostki pieniężne i dopiero wtedy porównywane z kosztami.

Podstawową wadą tej analizy jest konieczność przedstawiania terapii w jednostkach pieniężnych oraz to, że pewne wielkości w prowadzonym rachunku kosztów są trudne do wyliczenia np. ból, cierpienie, czy inne niedogodności związane z terapią.

Wyniki analizy kosztów i korzyści przedstawiane są jako:

1. Korzyści netto poszczególnych programów.

Korzyści netto = korzyści brutto - koszty

Wybierana jest alternatywa, w której korzyści netto są większe.

2. Wskaźnik kosztów i korzyści.

$$K = \frac{\text{koszt programu}}{\text{korzyści programu}}$$

Wybierana jest alternatywna terapia o najmniejszym wskaźniku.

Wyniki terapii przedstawiane w jednostkach pieniężnych nie zawsze gwarantują precyzność wyliczeń i w związku z tym w wielu przypadkach mogą być kwestionowane.

Analiza koszt/korzyść jest najczęściej wykorzystywana w procesie porównywania alternatywnych procedur, w których stosowane są leki o podobnym działaniu farmakologicznym zarówno oryginalne innowacyjne jak i oryginalne me-too tzw. kongenery. Służy również do wskazania najkorzystniejszej alternatywy w przypadkach procedur, w których stosowane są dwie takie substancje farmakologicznie czynne podawane w dwu oddzielnych lekach lub w formie kompozycji analogicznych dawek w jednym leku np. Lisinopril+diuretyk; Ramipril+diuretyk; Enalapril+diuretyk; Sartany+diuretyk.

Analiza ta często wykorzystywana jest dla celów oceny podejmowanych działań profilaktycznych mających istotne znaczenie dla zdrowia społeczeństwa.

Najkorzystniejsza alternatywa zależy w dużym stopniu od perspektywy badawczej tzn. że wyniki analizy mogą znacznie się różnić między sobą jeśli wykonywane były z różnej perspektywy badawczej.

Ilustrację różnic cen leków wykazujących podobne działanie farmakologiczne w przeliczeniu na DDD przedstawiają tabele 3 i 4.

Tabela 3. Różnice w cenach leków wykazujących podobny mechanizm działania farmakologicznego (leki oryginalne kongeneryczne).

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Koszt 1 DDD w zł.	Porównanie ceny w %
Enalapril	Enarenal	0,186	100%
Lisinopril	Lisiprol	0,74	397,8%
Cilazapril	Inhibace	1,07	575,2%
Benazepril	Lotenisin	1,62	870,9%

Inhibitory pompy protonowej - Prazole.

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Koszt 1 DDD w zł.	Porównanie ceny w %
Omeprazol	Prazol	1,65	100%
Lansoprazol	Lanzul	2,36	143%
Pantoprazol	Controloc	3,54	214%

Statyny

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Koszt 1 DDD w zł.	Porównanie ceny w %
Lovastatina	Lovastatina	0,88	100%
Atorvastatina	Atorvastatina	1,33	151%
Sinvastatina	Sinvastatina	1,36	154,5%
Fluvastatina	Lescol	2,77	314,7%

Tabela 4. Różnice w cenach leków wykazujących podobny kierunek działania farmakologicznego.

Leki kardiologiczne	Koszt 1 DDD w zł.	Porównanie ceny w %
Enalapril (Enareal)	0,186	100%
Losartan (Cozaar)	3,97	2134%

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (przeciwreumatyczne)	Koszt 1 DDD w zł.	Porównanie ceny w %
Ibuprofen (Ibuprofen)	0,13	100%
Diclofenac (Majamil)	0,18	138,5%
Celecoxib (Celebrex)	5,77	4438%
Rofecoxib (Vioxx)	8,18	6292,3%

Środki stosowane w chorobie wrzodowej przewodu pokarmowego	Koszt 1 DDD w zł.	Porównanie ceny w %
Omeprazol (Bioprazol)	1,93	100%
Esomeprazol (Nexium)	5,33	276,2%

Środki przeciwpadaczkowe	Koszt 1 DDD w zł.	Porównanie ceny w %
Carbamazepina (Amizepin)	1,57	100%
Oxcarbazepina (Apydan)	4,36	277%
Lamotrigina (Lamotrix)	8,78	559,2%
Gabapentina (Neurontin)	12,07	768,8%
Levetiracetan (Keppra)	23,36	1487,9%

Różnice w kosztach procedur, w których zastosowano najnowsze leki będące pod ochroną patentową w porównaniu z procedurami wykorzystującymi "stare" leki tj., na które minęła już ochrona patentowa i ich cenę kształtują mechanizmy rynkowe są

w niektórych przypadkach ogromne, bo ceny użytych leków mogą różnić się między sobą nawet o kilka tysięcy procent.

Jest oczywiste, że im wyższa cena leku tym bardziej opłaca się producentowi łożyć na totalną jego reklamę nie oszczędzając na kosztach.

Informacja o lekach bardzo drogiej jest wszechobecna i przyczynia się do częstego ich użytkowania.

Lekarz chce najlepiej i nowocześnie leczyć swoich pacjentów, więc z chwilą uzyskania informacji o nowym leku skutecznym w leczeniu danego schorzenia, będzie włączał go do terapii.

Tendencja do stosowania przez lekarzy nowych leków w dużej mierze wynika z ich doświadczenia zdobytego na podstawie obserwacji rynku, na którym każdy nowy artykuł jest lepszy i nowocześniejszy od swego poprzednika.

Leki jako specyficzny produkt generują jednak całkiem odmienne zjawiska rynkowe niż pozostałe produkty. Przykładem jednej z tej odmienności jest to, że producent składający aplikację rejestracyjną na nowy lek nie jest obowiązany do wykazania jego większej skuteczności terapeutycznej od dotychczas zarejestrowanych środków leczniczych. Wynika z tego, że nowo rejestrowany lek wcale nie musi być skuteczniejszy a tym samym lepszy w leczeniu danego schorzenia. Przykładem jest tu Rofecoxib (Vioxx), który miał być lekiem wnoszącym przełom w cierpieniach reumatycznych, jednak podobnie jak Lipantyl czy Halcion, został wycofany z lecznictwa.

Dlatego też, szerokie stosowanie nowego leku poprzedzone powinno być wnikliwą analizą farmakoekonomiczną wykonaną z różnych perspektyw tj. pacjenta, płatnika usług (NFOZ, firmy ubezpieczeniowe) oraz Ministerstwa Zdrowia odpowiedzialnego z ramienia państwa za zdrowie społeczeństwa.

Wyniki tych analiz powinny być przedstawiane lekarzom jako materiał wyjściowy służący do podejmowania przez nich decyzji wyboru najkorzystniejszej alternatywy dla populacji wymagającej leczenia.

Wydaje się mało rozsądne oczekiwanie, że lekarz ratujący życie i zdrowie pacjenta dokona tych skomplikowanych analiz w trakcie świadczenia pomocy medycznej.

Obecnie lekarz działając w dobrej wierze podejmuje decyzję pod wpływem własnego doświadczenia i informacji zewnętrznej (przedstawiciele firm, Pharmindex, ulotka dołączona do leku, internet, itd.) Wybiera najkorzystniejszą alternatywę dla leczonego w danej chwili pacjenta, narażając się na zarzuty niegospodarności funduszami ochrony zdrowia.

W Polsce od kilku lat są wykonywane i publikowane skomplikowane analizy farmakoekonomiczne przez indywidualnych badaczy, ale nie mających ustawowego upoważnienia do weryfikacji dokumentacji medyczno- finansowej jednostek służby zdrowia, co nieuwiarygadnia liczonych przez nich kosztów, a do tego analizy te, najczęściej są prowadzone z perspektywy podmiotu zlecającego ich wykonanie. Wyniki tych analiz wskazujące najkorzystniejszą alternatywę stanowią podstawowy element w promocji danego produktu. Osiągnięcie sukcesu promocyjnego jest łatwiejsze dzięki przemilczeniu informacji o perspektywie badawczej danej analizy, bo jej odbiorca podświadomie sam uogólnia interpretację pojęcia „najkorzystniejszy”.

Brak zainteresowania odpowiednich organów państwa wypracowaniem mechaniz-

mów finansowania niezależnych badań farmakoekonomicznych prowadzi do emocjonalnych polemik między pacjentami, usługodawcami i płatnikami usług, którzy wzajemnie kwestionują swoje racje.

Wynika to z tego, że każdy z adwersarzy najkorzystniejszą alternatywę postrzega ze swojej perspektywy, a w dokonywanej analizie uwzględnia tylko przez siebie ponoszone koszty.

Najprostszym przykładem analizy typu koszt/korzyść może być wyliczenie opłacalności wprowadzenia bezpłatnych szczepień przeciwgrypowych dla populacji ludzi od 70 - 80 roku życia.

W przypadku działań profilaktycznych alternatywą interwencją medyczną jest niepodjęcie działań profilaktycznych.

W tym przypadku analiza sprawdza się do wyliczenia korzyści netto tylko programu wdrażanego.

Analiza Koszt/Korzyść

Założenia

- ▶ Populacja osób w wieku od 70 - 80 roku życia w danym województwie wynosi 60 000 osób.
- ▶ Roczna zachorowalność na grypę w tej grupie wiekowej wynosi 2000 osób.
- ▶ Średnie koszty związane z leczeniem chorego na grypę wynoszą 250 zł.
- ▶ Umieralność z powodu grypy w tej populacji wynosi 140 osób.
- ▶ Koszt szczepienia wynosi 70 zł.
- ▶ Wśród zaszczepionych na grypę zachoruje 50 osób, a pozostałe uważa się za uodpornione na grypę w danym roku
- ▶ Leczenia efektów ubocznych po zaszczepieniu wymaga 60 osób, a ponoszone koszty wynoszą 120 zł. na osobę.
- ▶ Umieralność z powodu efektów ubocznych wynosi 2 osoby.

Koszty

$$60\,000 \text{ osób} \times 70 \text{ zł.} = 420\,000 \text{ zł.}$$

Korzyści netto = korzyści brutto - koszty

Korzyści pieniężne brutto są różnicą między kosztem zaoszczędzonym z powodu nie poniesionych wydatków (2 000 osób x 250 zł.) a dodatkowymi wydatkami związanymi z leczeniem efektów ubocznych (120 zł. x 60 osób) oraz leczeniem osób które mimo zaszczepienia zachorowały na grypę (50x250 zł.)

Czyli

$$(2\,000 \times 250) - [(120 \times 60) + (50 \times 250)] = 480\,300$$

Korzyści netto

$$480\,300 - 420\,000 = 60\,300 \text{ zł.}$$

Z punktu widzenia płatnika usług medycznych mało opłacalne jest podejmowanie akcji bezpłatnych szczepień przeciwgrypowych dla populacji w przedziale wiekowym od 70 do 80 lat. Bardziej opłacalne staje się wspieranie wszelkich działań propagandowo-promocyjnych z zakresu profilaktyki, licząc że osoby przekonane o jej celowości poddadzą się szczepieniu na swój koszt. Natomiast szczepienie przeciwgrypowe jest opłacalne dla osób poddających się tej procedurze, bo ulega znacznemu zmniejszeniu zagrożenie utraty życia spowodowane grypą, oraz uodpornia tą populację na infekcję wirusem grypy w 87,5 %.

Analiza koszt/efektywność

Jest to analiza, w której porównywane są zarówno koszty jak i wyniki alternatywnych programów medycznych. Analizę tę przeprowadza się, jeśli główne cele obydwu programów pokrywają się i gdy wyniki porównywanych programów wyrażone są w tych samych kategoriach opisowych jak:

- ▶ ilość wyleczonych pacjentów
- ▶ zaoszczędzone dni kalectwa,
- ▶ jednostki obniżonego ciśnienia krwi w mm Hg,
- ▶ ilość uratowanych lat życia (zyskanych),
- ▶ lata ze skorygowaną niesprawnością (DALY).

Decyzję podejmuje się na podstawie porównania kosztu osiągnięcia określonego efektu terapeutycznego w każdej z alternatyw i wyborze wskaźnika o mniejszej wartości.

$$W_{ef.} = \frac{\text{Koszt A}}{\text{Efekt A}}$$

$$W_{ef.} = \frac{\text{Koszt B}}{\text{Efekt B}}$$

Analiza ta pozwala wybrać terapię, w której wydatki na osiągnięcie zamierzonego efektu terapeutycznego są najmniejsze.

Ilustrację problematyki analizy farmakoekonomicznej typu koszt/efektywność przedstawia przykład.

Cel- Wyleczenie wszystkich chorych ze schorzeniem X, za pomocą najkorzystniejszej dla szpitala procedury.

Ubezpieczyciel zgłasza na dany rok zapotrzebowanie na 150 usług leczenia swoich podopiecznych ze schorzeniem X oferując po 3 000 zł za jednego wyleczonego.

Duży szpital miejski od kilku lat podpisuje kontrakt na 110 takich usług bazując na tym, że:

- ▶ stosuje procedury gwarantujące średni czas leczenia 8 dni,
- ▶ przeznaczają dla tych chorych tylko 3 łóżka w dwu pokojach gdyż od kilku lat nie było zapotrzebowania jednocześnie na więcej niż 3 usługi w tym samym czasie,
- ▶ łączne obłożenie tych łóżek w ciągu roku waha się ok. 80%.

Całkowite koszty szpitala przypadające na leczenie tego schorzenia wynoszą 2 950 zł.

Mały zysk szpitala zmusza dyrekcję do szukania oszczędności. W związku z tym, że na rynku występują leki wykazujące podobne działanie farmakologiczne, ale znacznie różniące się ceną, zaczęto analizować czy dobór innego leku umożliwi zmniejszenie kosztów leczenia. Poddano, więc analizie jedną z procedur w której stosowane są antybiotyki.

W dotychczasowym sposobie leczenia tego schorzenia obok innych leków stosowano antybiotyk A w cenie 62 zł. na kurację. W 10% przypadków natrafiono na oporność na ten antybiotyk i wówczas pacjentów tych leczono antybiotykiem o szerokim spektrum działania (Lek B), ale kosztującym 98 zł. na kurację. Średni czas leczenia pacjentów w/g tej metodologii wyniósł 8 dni.

Na wzór tej filozofii postępowania zaproponowano leczenie antybiotykiem C w cenie 35 zł. na kurację czyli o 43,5% tańszym. Lek ten jednak natrafił na oporność u 20% pacjentów, których musiano leczyć antybiotykiem o szerokim spektrum (Lek B) w cenie 98 zł. Jednak średni czas leczenia przypadków wydłużył się do 9 dni, co zwiększyło obłożenie łóżek, do 91% czyli o 11%.

Inną alternatywą było zastosowanie u wszystkich pacjentów od samego początku antybiotyku o szerokim spektrum (Lek B) w cenie 98 zł. na kurację. Średni czas leczenia wyniósł 7 dni.

Zastosowanie każdego z tych wariantów prowadziło do likwidacji schorzenia u pacjenta pozwalając na wypisanie go ze szpitala.

Dokonano, więc porównania ponoszonych wydatków na leki w alternatywnych procedurach antybiotykoterapii.

I - dotychczas stosowana procedura antybiotykoterapii:

Średni czas leczenia 8 dni

Lek A cena 62 zł. - oporność 10% chorych

99 chorych leczono antybiotykiem A po 62 zł. $(99 \times 62) = 6138$

11 chorych leczono antybiotykiem B po 98 zł. $(11 \times 98) = 1078$

7216

Koszty zakupu leków wyniosły 7216 zł.

II - wariant antybiotykoterapii:

Średni czas leczenia 9 dni

Lek C w cenie 35 zł. - oporność 20% chorych

88 chorych zostaje wyleczonych lekiem C po 35 zł. $(88 \times 35) = 3080$

22 chorych leczono antybiotykiem B po 98 zł. $(22 \times 98) = 2156$

5236

Koszty zakupu leków wyniosły 5236 zł. i były mniejsze o 1 980 zł. niż dotychczas ponoszone.

III - wariant antybiotykoterapii:

Średni czas leczenia 7 dni

Stosowano u wszystkich chorych antybiotyk o szerokim spektrum działania.

Lek B w cenie 98 zł. na który nie stwierdzono oporności.

110 pacjentów x 98 zł = 10 780 zł.

Koszt zakupu leku wynosił 10 780 zł. i były większe o 49,4% (3 564 zł.) niż dotychczas ponoszone przez szpital.

Koszty procedury antybiotykoterapii będącej składową kosztów leczenia, czyli koszty użytych antybiotyków prowadzące do wyleczenia 110 chorych wynosiły:

Różnica kosztów

I - 7 216 zł.

II - 5 236 zł - 1 980 (- 28%)

III - 10 780 zł + 3 564 (+ 49,4%)

Słaby wynik finansowy szpitala zmusza do dokonywania wyborów.

Logicznym jest, że podmiot podejmujący decyzje ekonomiczne będzie wybierał najkorzystniejszą alternatywę dla siebie, aby w wyniku tej decyzji osiągnąć największy zysk.

$$\text{Zysk} = \text{przychody} - \text{koszty}$$

Wielkość przychodu jest w kontrakcie uzależniona od osiągnięcia określonych efektów leczniczych tj. wyleczenie chorego.

Koszty ponoszone dla wykonania tej usługi są obszarem szczególnego zainteresowania. Ich zmniejszanie daje większy zysk, a ich zwiększanie zysk mniejszy.

Jednak dotychczasowe wyliczenia są analizą kosztową procedury, a nie analizą kosztową leczenia i nie mogą być podstawą podejmowania decyzji wyboru najkorzystniejszej procedury bo nie dają odpowiedzi, która z tych alternatyw antybiotykoterapii jest bardziej opłacalna finansowo dla szpitala.

Z ekonomicznego rachunku wynika, że im mniejszy koszt uzyskania efektu w postaci wyzdrowienia pacjenta tym zysk usługodawcy będzie większy.

Pamiętać trzeba, że przy każdej zmianie warunków osiągania efektów wymagane jest liczenie całkowitych kosztów.

W tym przypadku oprócz zmian ceny użytych leków ulega zmianie czas pobytu pacjenta w szpitalu, co pociąga za sobą potrzebę liczenia kosztów stałych szpitala przeliczonych na osobo/dzień.

Wpływ kosztów procedury antybiotykoterapii na końcowy wynik finansowy szpitala leczącego 110 przypadków danego schorzenia.

Procedura	Przychód szpitala	Koszt antybiotykoterapii	Koszty stałe przypadające na pobyt pacjentów w szpitalu	Koszt pozostałych niezmiennych procedur medycznych	Koszty całkowite leczenia 110 pacjentów	Zysk szpitala	Dodatkowy zysk	Zysk możliwy do osiągnięcia
1	2	3	4	5	6 (3+4+5)	7 (2-6)	8	9
I	330 000	7216	$70 \times 110 \times 8 = 61600$	255684	324500	5500		5500
II	330 000	5236	$70 \times 110 \times 9 = 69300$	255684	330220	-220		-220
III	330 000	10780	$70 \times 110 \times 7 = 53900$	255684	320364	9636	$15 \times 87,6 = 1314$	10950

Na tym prostym przykładzie widać wyraźnie, że zmniejszenie wydatków na leki nie zawsze przekłada się na zwiększenie zysków szpitala. Wybierając III alternatywę antybiotykoterapii wydamy na leki o 3 464 zł. więcej czyli o 49,4% niż w dotychczasowej procedurze, ale zysk szpitala z wyleczenia 110 pacjentów zwiększy się o 75,2% - a do tego istnieje realna możliwość zwiększenia kontraktu na leczenie dodatkowo 15 pacjentów z tym samym schorzeniem dzięki skróceniu czasu leczenia co skutkować może wzrostem zysku szpitala o dalsze 23,9%.

Dodatkowy zysk wynika z prostego wyliczenia. Przychód 3 000 zł. minus koszty wyleczenia 1 pacjenta według III alternatywy $(320\ 364 : 110) = 2912,4$ zł. czyli zysk z wyleczenia jednego chorego wynosi 87,6 zł. a $87,6 \times 15 = 1314$.

Wyznaczony cel - wyleczenie wszystkich chorych ze schorzeniem X
Najkorzystniejszą dla szpitala procedurą.

$$W_{ef.} = \frac{\text{Koszt}}{\text{Efekt}}$$

Porównując wskaźniki efektywności trzech alternatyw wybrać należy procedurę o wskaźniku mającym najmniejszą wartość.

$$\frac{324500}{110} = 2950$$

$$\frac{330220}{110} = 3002$$

$$\frac{320364}{110} = 2912,4$$

$$II > I > III$$

Trzecia alternatywa generuje największe zyski szpitala, czyli jest dla niego najkorzystniejsza.

Analiza kosztów i użyteczności.

W tej analizie porównuje się koszty programu zdrowotnego z uzyskaną poprawą zdrowia poprzez wyliczanie kosztów przypadających na jednostkę użyteczności.

Analiza ta podobna jest do analizy koszt/ efektywność, główna różnica sprowadza się do sposobu pomiaru wyników medycznych.

Poprawę zdrowia liczy się w jednostkach użyteczności którymi są:

1. lata życia ze skorygowaną jednością QALY
2. lata życia ze skorygowaną niesprawnością DALY.

Wyniki analizy przedstawiane są w postaci współczynnika odzwierciedlającego cenę uzyskania 1 QALY lub DALY.

QALY - Quality Adjusted Life Year (lata życia ze skorygowaną jakością).

Jednostka ta uwzględnia indywidualne preferencje pacjentów oraz szereg aspektów zależności pomiędzy zdrowiem i jakością życia.

czyli

pomiar QALY oznacza pomiar satysfakcji pacjenta uzyskanej wskutek podjętego leczenia.

DALY - Disability Adjusted Life Year (dodane lub stracone lata życia ze skorygowaną niesprawnością).

Jest indykatorem obciążenia chorobowego społeczeństwa lub pomiarów efektów programów i procedur medycznych wyrażony w jednostkach czasu. Jest kombinacją dwu pomiarów:

- a) strat potencjalnych lat życia z powodu przedwczesnych zgonów,
oraz
- b) strat lat w zdrowiu z powodu niesprawności wywołanych chorobą lub urazem.

W zastosowaniu praktycznym tych jednostek stosowane są tabele oceniające zdrowie pośrednio poprzez funkcje takie jak: zdolność podróżowania, przywiązania do domu, łóżka itp. Tabele te konstruowane są w zależności od jednostki chorobowej.

Konstruowane są one w postaci skali od 0 do 1 i mogą być ustalane w/g opinii ekspertów, opinii pacjentów lub osób postronnych.

Rok życia w pełnym zdrowiu ma przypisaną wartość 1, a pogorszenie stanu zdrowia powoduje zmniejszenie tej wartości aż do 0 oznaczającego śmierć.

Analiza ta pozwala na: identyfikację potrzeb zdrowotnych społeczeństwa, określenie efektywności interwencji medycznych, ustalenia priorytetów zdrowotnych.

Przedstawiona problematyka analiz farmakoekonomicznych powinna stać się przyczynkiem do szerokiego rozpoznania tych zagadnień przez farmaceutów w celu nabycia umiejętności ich przeprowadzania w ramach pracy aptekarza w Komitecie Terapeutycznym szpitala oraz świadczeniu usług farmaceutycznych.

Piśmiennictwo

1. Orlewska E., Mierzejewski P.; Wytyczne analizy finansowej; *Farmakoekonomika Supplement* 2002, 1, 2-5.
2. Orlewska E.; Reguły decyzyjne w ocenie ekonomicznej programów zdrowotnych; *Farmakoekonomika* 2004, 1, 11-15.
3. Karlsson G. Johannesson M.; The decision rules of cost-effectiveness analysis; *Pharmacoeconomics* 1996.
4. Orlewska E.; Rola analizy efektywności kosztów w podejmowaniu decyzji; *Podstawy farmakoekonomiki*, Unimed, Warszawa 1999.
5. Szuba T.J.; Problemy postępu farmaceutycznego; *Aptekarz, OJA Warszawa* 2005, 13 (3/4), 58-88.
6. Szuba T.J.; Rynek leków; *Aptekarz OJA Warszawa* 2004, 12 (9/10), 188-215.
7. Garattini L. Grill R. et al. A proposal for Italian guidelines in pharmacoeconomics, *Pharmacoeconomics* 1995, 7, 1-6.
8. Johannesson M.; The relationship between cost-effectiveness analysis and cost-benefit analysis; *Soc. Sci. Med.* 1995, 41, 483-489.
9. Szafraniec S.J.; Mathematical Models in Pharmacoeconomics *Farmakoekonomika* 2004, 4, 13-16.
10. Briggs A. Sculpher M.; An introduction to Markov modeling for economic evaluation.; *Pharmacoeconomics* 1998, 13 (4), 397-409.
11. Szuba T.J.; *Towaroznawstwo farmaceutyczne.*; *Aptekarz, OJA Warszawa*, 2004, 12 (3/4), 41-51.
12. Szuba T.J.; *Towaroznawstwo farmaceutyczne.*; *Aptekarz, OJA Warszawa*, 2005, 13 (5/6), 111-121.
13. Ustawa z dn. 6.09.2001 Prawo farmaceutyczne Dz. U. Nr 53, poz. 533 z 2004r. oraz Dz. U. Nr 92, poz. 882; Nr 93, poz. 896; Nr 176, poz. 1808; Nr 210, poz. 2135; Dz. U. Nr 94, poz. 787 z 2005r.
14. Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W.; Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna leków., *Ośrodek informacji naukowej „Polfa” Sp. z o. o. Warszawa* 2001.

Hormony juvenilne a proces starzenia

W minionym stuleciu życie ludzkie wydłużyło się o około 35 lat, co spowodowało że populacja osób po 60 roku życia która wynosi w Polsce około 18%, w 2020 już będzie wynosić powyżej 30% społeczeństwa. Główną przyczyną powyższej sytuacji jest postęp w zdrowiu publicznym oraz medycyny. Jaka jest rola hormonów zwanych „juvenilnymi” młodzieńczymi w procesie starzenia?. Do hormonów tych należą melatonina, hormony płciowe, dehydroepiandrosteron oraz hormon wzrostu. Wspólną dla nich cechą jest spadek ich produkcji i stężenia w surowicy wraz z wiekiem biologicznym po 30 roku życia. Hugo Steinhaus powiedział, że „starość jest zachodem życia,, , czy terapia hormonami juvenilnymi jest cudownym antidotum na starość?

Kartezjusz uważał, że szyszynka jest siedzibą duszy. Lener wraz z pracownikami wyizolował z niej w 1958 roku melatoninę. Hormon ten wykazuje rytm wydzielania zależny od światła, w ciągu dnia jego stężenia jest niższe, wzrasta istotnie w ciemności, maksymalny wzrost pomiędzy 24:00 a 2:00 rano. W 1988 r Rozenzwaig postulował, że starzenie jest wynikiem niewydolności szyszynki. Większość prac dotycząca tej tematyki to prace doświadczalne na zwierzętach. Reiter w 1992 roku wysunął hipotezę, że udział melatoniny w procesie starzenia odbywa się poprzez jej wpływ antyoksydacyjny oraz wymiatanie wolnych rodników. Kumulacja uszkodzeń wywołanych przez wolne rodniki, prowadzących do śmierci komórki, jest uważana za jedną z istotnych przyczyn procesu starzenia. Karasek wykazał związany z wiekiem biologicznym spadek stężenia melatoniny w surowicy, co może być przyczyną zaburzeń rytmu snu u starszych osób, obniżonej odporności immunologicznej oraz zwiększonej wrażliwości mózgu na wolne rodniki. Stosowanie melatoniny codziennie w dawce 2mg przed snem jest bardzo pomocne u wielu osób, przywracając prawidłowy sen po kilku tygodniach stosowania.

Spadek z wiekiem produkcji hormonów płciowych estrogenów (estradiol) i progesteronu u kobiety oraz androgenów (testosteronu) u mężczyzny, prowadzi do klimakterium oraz andropenii. We wczesnej fazie ich konsekwencją jest wystąpienie zespołu klimakterycznego identycznego dla kobiet i mężczyzn tj. między innymi uderzeń gorąca, napadowego zaczerwienienia skóry, zlewnych potów, napadów kołatania serca, wzmożonej nerwowości, labilności emocjonalnej, skłonności do depresji, obniżonego libido i innych, które istotnie obniżają jakość życia. Do późnych następstw należą zaburzenia metaboliczne tj. skłonność do ujawniania się cukrzycy typu 2, zwiększona śmiertelność z powodu chorób układu krążenia, osteoporoza, zaburzenia neurologiczne (choroba Alzheimera i parkinsonizm) oraz nowotwory rak endometrium i rak sutka, a u mężczyzn rak gruczołu krokowego.

Zastosowanie hormonów płciowych w terapii okresu klimakterium zalecane jest u kobiet młodych w okresie premenopauzalnym, u których istnieje nasilony zespół klimakteryczny oraz zagrożenie osteoporozą. Oczywiście koniecznym jest ustalenie przez ginekologa lub endokrynologa czy nie ma przeciwwskazań do takiej terapii. Terapia taka indywidualnie „skrojona na miarę pacjentki” może być bezpiecznie stosowana pod kontrolą lekarską przez 5 lat.

Odnosnie stosowania testosteronu w terapii andropenii u mężczyzn, uważa się, że terapia ta powinna być zarezerwowana jedynie dla mężczyzn ze znacznym niedoborem androgenów pod kontrolą lekarską, po wcześniejszym wykluczeniu wszystkich przeciwwskazań. Terapia hormonami płciowymi nie jest „eliksirem młodości”, lecz jak każda terapia hormonalna, powinna być stosowana jedynie u osób, u których nie ma przeciwwskazań, ale również wykazano istotne niedobory hormonów z konsekwencjami klinicznymi.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono łagodnemu androgenowi, produkowanemu przez nadnercza tj. dehydroepiandrosteronowi (DHEA) oraz jego pochodnej tj. siarczcowi dehydroepiandrosteronu (DHEAS), który również po 25 r. ż. wykazuje stały spadek stężenia w surowicy wraz z wiekiem biologicznym i w 70 r. ż. osiąga stężenie o 80-90% niższe niż w okresie adrenarche. Etien Boulieu, nazwał ten hormon „fontanną młodości”, w swojej publikacji w 1999 r w Journal Clinical Endocrinology and Metabolism. Obniżone stężenie DHEA w surowicy krwi wykazano u ludzi narażonych na stres, nadużywających alkohol, stosujących tabletki antykoncepcyjne. Wykazano, jego obecność w mózgu, co sugeruje jego wpływ na funkcję tego narządu, zwłaszcza na pamięć, koncentrację, kojarzenie oraz jasne wyrażanie myśli. Hormon ten istotnie wpływa na jakość życia. Podawanie DHEA wpływa hamująco na aktywność enzymów proliferacyjnych, stymuluje termogenezę, obniża łaknienie, poprawia wrażliwość na insulinę, libido, jak również obniżenie reakcji na stres oraz poprawia odpowiedź immunologiczną. Wykazano również jego korzystny wpływ na metabolizm kostny w skojarzonej terapii osteoporozy. Lek ten powinno się stosować terapeutycznie jedynie u osób z jego obniżonym stężeniem w surowicy krwi. Najczęściej stosowany jest u mężczyzn w dawce 50mg/die, natomiast u kobiet 12,5 do 25mg/die, większa dawka jest zalecana szczególnie u wszystkich kobiet po operacyjnym usunięciu jajników niezależnie od wieku.

Somatotropina - hormon wzrostu (GH) jest kolejnym hormonem juvenilnym, którego stężenie spada wraz z wiekiem, o około 14% co 5-10 lat. Hormon ten wykazuje pulsacyjne wydzielanie, które jest zachowane również w okresie starzenia. Obniżenie produkcji GH prowadzi do uczucia zmęczenia, spadku energii, libido, pojawienia się otyłości brzusznej, zaniku kolagenu w skórze, zaniku mięśni, osteoporozy, aterogenego profilu lipidów we krwi oraz obniżenia jakości życia. Stężenie GH poniżej 3,0 ng/ml w teście stymulacji insuliną wraz z typowymi objawami klinicznymi, pozwala rozpoznać niedobór tego hormonu. Proponowana dawka terapeutyczna to 0,45-0,9 IU/kg podskórnie codziennie, w trakcie kuracji należy wykonywać okresowo oznaczenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu tj. IGF 1. w surowicy krwi. Wartości tego hormonu powinny mieścić się w granicach 280-350mcg/l. Stosowanie powyższej terapii prowadzi do ustąpienia wcześniejszych objawów klinicznych związanych z niedoborem tego hormonu.

Podsumowując, wszystkie omawiane hormony są istotnym ogniwem w złożonym procesie starzenia naszego organizmu. Ich zastosowanie w uzasadnionych przypadkach na pewno w istotny sposób wpływa na nasze zdrowie oraz jakość życia. Magdalena Samozwaniec powiedziała - „I młodość i starość ma ten sam apetyt, ale nie te same zęby,, czy hormony juvenilne mogą być na to antidotum ?

Odpowiedź na to pytanie pozostawiam państwu.

Piśmiennictwo u autora.

SPIS TREŚCI

1. <i>Dorota Haznar, Janusz Pluta</i> Misja w zawodzie aptekarza	5
2. <i>Jadwiga Biernat</i> Współczesne poglądy na rolę węglowodanów w profilaktyce i leczeniu cukrzycy	15
3. <i>Przemysław Niewiński</i> Farmakogenetyka - droga do indywidualizacji farmakoterapii	23
4. <i>Piotr Milejski</i> Kliniczne znaczenie farmakogenetyki w zespołach neurologicznych i psychiatrycznych	37
5. <i>Aleksander A. Kubis</i> Biofarmaceutyczne aspekty preparatów insulinowych oraz analogów insuliny ludzkiej	49
6. <i>Maria Witkowska</i> Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w świetle zaleceń europejskich towarzystw naukowych (ESC/ESH/PTT)	73
7. <i>Ryszard Andrzejak, Helena Martynowicz</i> Czynniki ryzyka i profilaktyka miażdżycy	89
8. <i>Włodzimierz Bednorz</i> Leczenie cukrzycy typu 1. - rola farmaceuty	105
9. <i>Olaf Gubrynowicz, Janusz Pluta</i> Analiza farmakoekonomiczna jako narzędzie służące do optymalizacji farmakoterapii	111
10. <i>Andrzej Milewicz</i> Hormony juvenilne a proces starzenia	125