

Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 12 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 12
2007**

Wrocław 2007

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

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

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
tel./fax +48 71 78 010 48,
tel. kom. 0 501 403 272,
0 501 151 684

Wrocławski Oddział
Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Problematyka najczęściej występujących w Polsce zaburzeń psychicznych

Tematyka

- Diagnostyka i terapia zaburzeń depresyjnych
- Diagnostyka i terapia zaburzeń lękowych
- Diagnostyka i terapia bezsenności

Zaburzenia depresyjne spotyka się coraz częściej. Rozpowszechnianie zaburzeń depresyjnych i lękowych w obecnych populacjach

• Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych

- 3% populacji ogólnej;
- 16-18% populacji ogólnej, rozpowszechnienie na przestrzeni całego życia [Kessler 1994]
- ok. 10% rozpowszechnienie wśród pacjentów pozycja

• Rozpowszechnienie zaburzeń lękowych

- 10 do 18% populacji dorosłych
- 25% populacji ogólnej, rozpowszechnienie na przestrzeni całego życia
- 10 do 15% wśród pacjentów POZ (*S.L.Dubovsky 1995*),
- 30 do 50% pacjentów (*wg M. Van Moffaert*)

Najczęściej występują fobie, społeczna i proste (8%), agorafobia (6%) oraz lęk uogólniony(4%)

Rozpoznawanie (wykrywanie) zaburzeń depresyjnych i lękowych w Podstawowej Opiece Zdrowotnej.

Z dotychczasowych doniesień i dostępnej literatury wiadomo, że ponad 50% przypadków zaburzeń depresyjnych i lękowych u pacjentów Podstawowej Opieki Zdrowotnej nie jest rozpoznawanych. (*Kessler D: Detection of depression and anxiety in primary care. BMJ 2002 November 2; 325*)

Objawy zaburzenia depresyjnego

- Objawy afektywne - obniżenie nastroju, smutek, przygnębienie, utrata zainteresowań, anhedonia, niepokój, lęk
- Zaburzenia poznawcze - zaburzenia koncentracji uwagi, zdolności myślenia, podejmowania decyzji, pamięci, utrata poczucia własnej wartości, celów, pesymizm
- Objawy somatyczne - zmniejszenie energii, zwiększona męczliwość, zaburzenia snu, zmiany łaknienia i masy ciała, okołodobowe wahania nastroju, spowolnienie motoryczne, spadek libido, suchość w ustach, zaparcia, kołatania serca, przewlekłe bóle, głowy serca i inne.
- Myśli i tendencje samobójcze

Kryteria rozpoznawcze zaburzeń lękowych

- Kryteria objawowe (symptomatologiczne)
 - objawy psychiczne: lęk (fobiczny, napadowy, uogólniony), niepokój, rozdrażnienie, nadwrażliwość na bodźce, natręctwa, zaburzenia koncentracji, pamięci
 - objawy somatyczne: pobudzenie vegetatywne, bóle, zaburzenia zasypiania, zaburzeń czuciowo-ruchowe
 - cechy osobowości neurotycznej: lękliwej, unikającej, anankastycznej, histrionicznej, psychastenicznej
- Kryteria negatywne
 - niewspółmierność nasilenia objawów do istniejących przyczyn somatycznych
- Kryteria psychologiczno-społeczne
 - przewlekła sytuacja konfliktowa (stresowa) - konflikt zewnętrzny, przewlekła frustracja, konflikt wewnętrzny (potrzeby, popędy a normy społeczne, wymagania)
 - nagromadzenie się trudnych sytuacji

Zasady terapii zaburzeń depresyjnych

- Terapia lekami przeciwdepresyjnymi
- Psychoterapia
- Wyeliminowanie czynników powodujących depresję
- leczenie chorób somatycznych,
- wycofanie środków chemicznych, leków depresyjnych
- Pomoc środowiskowa

Leki mające wpływ depresyjenny (Pużyński 2004)

- Leki hipotensyjne (leki beta adrenolityczne, klonidyna, rezerpina, hydralazyna)

- Hormonalne środki antykoncepcyjne
- Steroidy nadnerczowe, ACTH
- Alfa i beta interferon
- Antagoniści kanału wapniowego (nifedipina, werapamil)
- Leki przeciwnowotworowe (winkrystyna, winblastyna)
- Leki o działaniu dopaminergicznym (L-dopa, amantadyna, bromokryptyna)
- Neuroleptyki klasyczne (chloropromazyna i inne fenotiazyny, haloperidol)
- Benzodiazepiny - przewlekłe podawane

Zasady terapii zaburzeń lękowych

• **Psychoterapia** nastawiona na:

- usunięcie,
- zmodyfikowanie,
- opóźnienie lub stłumienie patologicznych procesów psychicznych, które utrudniają bądź uniemożliwiają funkcjonowanie i (lub) rozwój osobowości oraz są przyczyną cierpienia pacjenta (prowadzona przez profesjonalistę)
 - Zwiększenie umiejętności radzenia sobie ze stresem (terapię poznawczo-behawioralną)
 - Rozmowa, wysłuchanie pacjenta - wsparcie odreagowanie (ta terapia może być prowadzona przez lekarza POZ)
 - **Terapia lekami przeciwdepresyjnymi i/lub anksjolitycznymi** - dostosowana do konkretnego zaburzenia lękowego

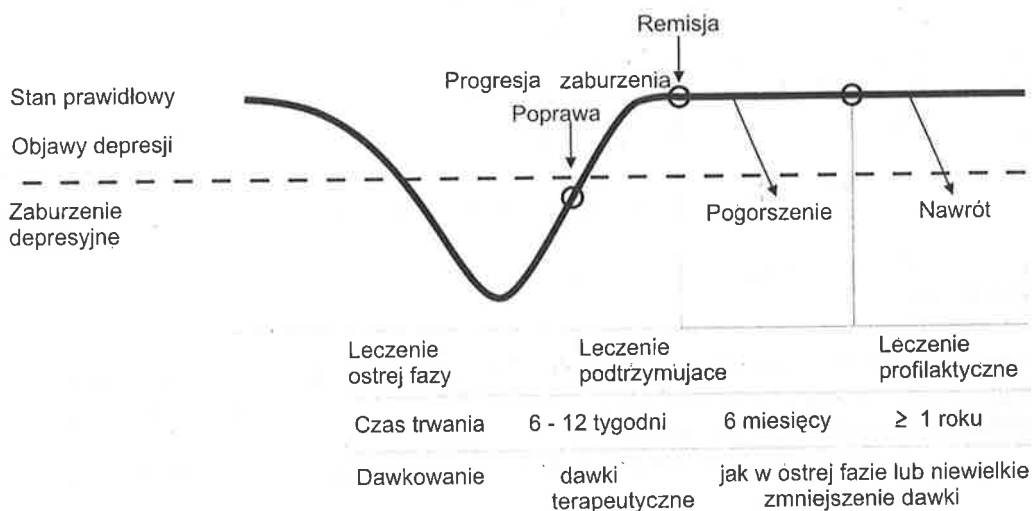
Klasyfikacja LPD (Leków Przeciwdepresyjnych)

- SNRI - TLPD, wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna,
- SSRI - citalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina
- Inne leki serotoninerгіczne tianeptyna, bupropion
- RIMA - moklobemid
- NRI - reboksetyna
- NaSSA - mirtazapina
- Inne - mianseryna,

Klasyfikacja LPD (Leków Przeciwdepresyjnych)

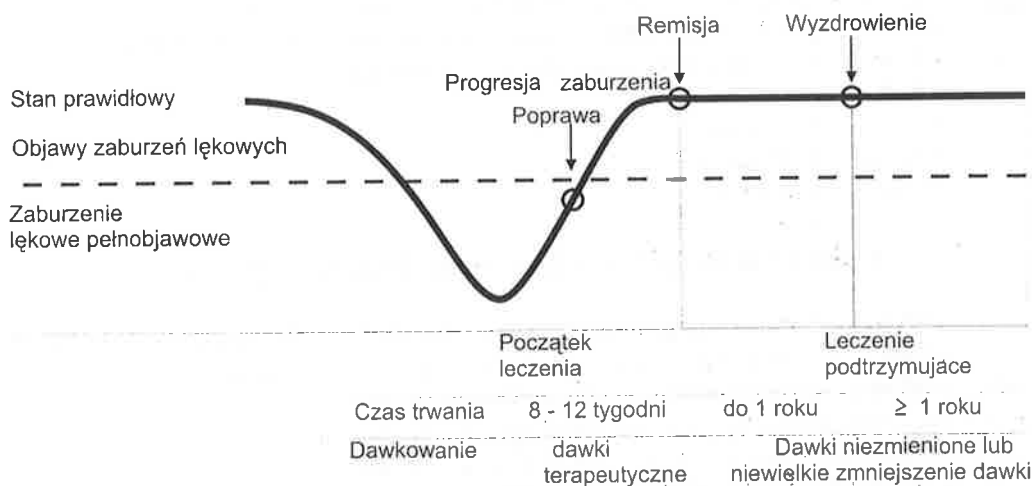
- **SNRI** - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
- **SSRI** - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
- **RIMA** - selektywne odwracalne inhibitory MAO
- **TLPD** - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
- **NRI** - inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny
- **NaSSA** - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, agoniści receptora serotoninowego 5-HT_{1A}, antagoniści receptorów 5-HT₂ i 5-HT₃

Fazy leczenia depresji



Modyfikacja własna schematu z: Kupfer DJ., J Clin Psychiatry, 1991

Farmakoterapia LPD zaburzeń lękowych



Modyfikacja własna schematu z: Kupfer DJ., J Clin Psychiatry, 1991

Zasady leczenia benzodiazepinami zaburzeń lękowych

- Odpowiednia dawka i czas terapii, najczęściej do 3 miesięcy, wyjątkowo do 6 miesięcy
- Zasady odstawiania BZD:
 - powoli (np. po 3 miesięcznej kuracji - 4 tyg)
 - zamiana BZD z krótko - na długodziałające
 - zamiana BZD na:
 - › leki p-depresyjne
 - › Buspiron
 - › neuroleptyki (rzadziej)
- BZD przeciwwskazane w ciąży, miastonii, uzależnieniach, bezdechach podczas snu

Przyczyny nieskuteczności leczenia zaburzeń depresyjnych i lękowych(wg. Pużyńskiego - modyfikacja własna)

- Stosowanie niewłaściwie dobranych LPD lub BZD
- Za krótki okres leczenia LPD za długi okres leczenia BZD
- Niepotrzebna politerapia
- Brak leczenia psychoterapeutycznego
- Pomijanie oceny stanu somatycznego i stosowania innych leków

Epidemiologia bezsenności

- 20 - 30% w populacji generalnej
- 24% w Polsce
- 10% populacji bezsenność przewlekła

Szelenberger W. Skalski M.: Biblioteka Psychiatrii Polskiej 1999, Costa e Silva JA: Sleep 1996

Rodzaje bezsenności

Wg National Institute of Mental Health (USA)

- bezsenność przygodna - do kilku dni
- bezsenność krótkotrwała - do 3 tygodni
- bezsenność przewlekła - dłużej niż miesiąc (niedostateczna ilość lub jakość snu, występująca co najmniej 3 razy w tygodniu) - *Jama 1984; 251: 2410-2414*

Przyczyny bezsenności

Bezsenność przygodna

- praca zmianowa

- przekraczanie stref czasowych
- ostry stres

Bezsenność krótkotrwała

- nagła choroba somatyczna
- przewlekły stres np. żałoba

Bezsenność przewlekła

• Bezsenność pierwotna

(bezsenność nieorganiczna, idiopatyczna) niezdolność do prawidłowego generowania snu spowodowana organicznym lub czynnościowym uszkodzeniem struktur OUN odpowiedzialnych za sen

- ew. subkliniczne formy depresji i zaburzeń lękowych)

Bezsenność wtórna

- zaburzenia psychiczne
(2/3 to zaburzenia afektywne)
- schorzenia somatyczne
- substancje psychoaktywne

Skalski M. Szelenberger W.: *Psychiatria* 2002

Leczenie bezsenności przygodnej i krótkotrwałej

• Głównie farmakologiczne

- zolpidem, zopiklon, zaleplon
- pochodne benzodiazepiny

• Leki podajemy przez 2-3 tygodnie

• wskazane:

- dawkowanie np. co drugi, trzeci dzień
- dawkowanie w razie potrzeby
- przerwy np. na weekend

Leczenie bezsenności przewlekłej

- Diagnostyka bezsenności i próba leczenia przyczynowego
- Leczenie objawowe:
 - Metody behawioralne
 - Leczenie farmakologiczne w początkowej fazie terapii:
 - › zolpidem, zopiklon, zaleplon
 - › pochodne benzodiazepiny
 - Farmakoterapia może być powtarzana po przerwie

Metody behawioralne

Bazire S. Psychotropic drug directory.2003

• Higiena snu

- unikać używania napojów z kafeiną, alkoholu, nikotyny na 3-4 godziny przed snem
- unikać drzemek podczas dnia i długich okresów nieaktywności
- brać ciepłą kąpiel albo wykonywać ćwiczenia fizyczne na kilka godzin przed snem
- nie zostawać w łóżku długo (1/2 h), gdy nie można zasnąć. Iść do drugiego przyciemnionego pokoju, nie oglądać TV
- unikać męczących ćwiczeń fizycznych i nasilonej pracy umysłowej przed snem
- łóżko powinno być wygodne, unikać hałasu, nieodpowiedniej temperatury i wilgotności
- ustalić regularne godziny zasypiania i budzenia
- Nie jeść obficie na 2 godziny przed snem, ostatni posiłek ok. 18.00

Leki przeciwdepresyjne stabilizujące sen

	dawka amb.
Trazodon	50-150 mg
Mianseryna	10-60 mg
Mirtazapina	15- 45 mg
Tianeptyna	12,5-25 mg
Doxepina	25-50 mg
Amitryptylina	25-50 mg
Paroksetyna	20 mg

Leki przeciwdepresyjne potencjalnie pogarszające sen

- SSRI
- Moclobemid
- Wenlafaksyna
- Imipramina
- Dezypramina
- Maprotylina
- Klomipramina

Bezsennaść w wieku podeszłym lub w przebiegu otępienia

- Uwaga na BZD gdyż zwiększa się wrażliwość receptorów OUN, także metabolizm może ulec spowolnieniu
- Długotrwałe podawanie BZD może spowodować zaburzenia poznawcze, większe ryzyko upadków, złamań, nasilenie niepokoju nocnego w przebiegu

otępienia (sundowning)

- Zalecane leki przeciwpsychotyczne
 - Risperidon 0,5 - 1mg
 - Olanzapina 2,5 - 5mg
 - Haloperidol 0,5 2mg

Uzależnienie od BZD jest powikłaniem nieprawidłowego leczenia zaburzeń snu oraz zaburzeń lękowych i depresyjnych.

10% populacji używa BZD, w tym 1/3 regularnie.

Farmakoterapia przewlekłej choroby żyłnej

Przewlekła choroba żylna (PChŻ), związana z zaburzeniami powrotu żylnego w kończynach dolnych, jest powszechnie występującą chorobą, która stwarza istotny problem kliniczny i społeczny. Wczesnym objawem PChŻ jest uczucie ciężkości kończyn nasilające się pod koniec dnia. Dodatkowo mogą występować bóle oraz kurcze mięśni łydek nasilające się szczególnie w nocy. W badaniu przedmiotowym stwierdza się siatkowate poszerzenia żył oraz pojawienie się tzw. pajęczków naczyniowych. Kolejnym objawem jest obecność żylaków kończyn dolnych. Objawem świadczącym o postępie choroby są obrzęki podudzi pojawiające się pod koniec dnia i ustępujące lub zmniejszające się po nocnym odpoczynku. Z biegiem czasu i przy braku leczenia pojawiają się zmiany skórne w postaci wyprysku, przebarwień lub stwardnienia tłuszczowego, które mogą prowadzić do rozwoju żylnych owrzodzeń goleni. Stopień zaawansowania PChŻ jest oceniany według międzynarodowej skali - CEAP. Szczegółowo określa ona czynniki kliniczne, etiologiczne, anatomiczne i patofizjologiczne przewlekłej choroby żyłnej.

C - klasyfikacja kliniczna (objawy przedmiotowe)

E - klasyfikacja etiologiczna (wrodzona, pierwotna, wtórna)

A - klasyfikacja anatomiczna (układ powierzchniowy, głęboki, prze-szywający)

P - klasyfikacja patofizjologiczna (refluks, niedrożność).

Do uznanych czynników sprzyjających powstawaniu żylaków należą: płeć żeńska, wiek, przebyte ciążę, otyłość i czynniki genetyczne. Kobiety chorują około 3-krotnie częściej niż mężczyźni.

Diagnostyka choroby żyłnej obejmuje: poprawnie zebrany wywiad chorobowy i badanie kliniczne. Standardem badania układu żylnego kończyn dolnych jest nieinwazyjna ultrasonografia dopplerowska. W przypadku wątpliwości można wykonać flebografię, czyli badanie z użyciem środka kontrastującego podanego bezpośrednio do układu żylnego.

Przewlekłą niewydolność żylną można leczyć zachowawczo lub operacyjnie, przy czym prawie 80% przypadków kwalifikuje się do leczenia zachowawczego, którego podstawą jest terapia uciskowa (kompresoterapia) opaskami elastycznymi bądź pończochami uciskowymi oraz farmakoterapia lekami flebotropowymi.

Pończochy i rajstopy uciskowe, uciskając z zewnątrz sprawiają, iż niewydolne zastawki żyłne zaczynają lepiej funkcjonować, poza tym przyczyniają się do redukcji obrzęków. Dostępne na rynku w rozmiarach standardowych, o różnej sile kompresji (kl. I-IV), w zależności od stopnia zaawansowania niewydolności żyłnej. Terapia uciskowa może być stosowana samodzielnie albo w połączeniu z innymi metodami leczenia,

np. lekami flebotropowymi.

Leki flebotropowe stosowane w przewlekłej niewydolności żyłnej mają przede wszystkim poprawić tonus żylny, zmniejszyć zastój żylny w mikrokrażeniu, zmniejszyć nadmierną lepkość krwi, poprawić właściwości reologiczne krwi i utlenowanie tkanek, zmniejszyć adhezję i aktywację leukocytów, uszczelnić barierę włośniczkową, poprawić drenaż limfatyczny, zmniejszyć reakcję zapalną towarzyszącą zastojowi żylnemu oraz zmniejszyć takie objawy jak uczucie ciężkości kończyn, ból nóg i obrzęki wieczorne, kurcze łydek, uczucie pieczenia, mrowienia.

Leki flebotropowe stosowane w przewlekłej niewydolności żyłnej można podzielić na leki naturalne, półsyntetyczne i syntetyczne. Do stosowanych naturalnych preparatów zalicza się kumaryny (wyłącznie w leczeniu skojarzonym), flawononoidy (diosmina, rutyna, trokserutyna, hesperydyna), saponiny (escyna, wyciągi z kasztanowca), wyciągi z innych roślin, np. z czarnej borówki, z nasion winogron, czy Gingko biloba. Natomiast do leków syntetycznych najczęściej stosowanych zalicza się trybenozyd i dobesylan wapnia.

Leki pochodzenia naturalnego

α benzopirony (kumaryny) - stanowią grupę związków pochodnych α -pironu szeroko rozpowszechnionych w świecie roślin, zwłaszcza w takich rodzinach, jak baldaszkowate (*Umbelliferae*), psiankowate (*Solanaceae*) i rutowate (*Rutaceae*). Działają przeciwskurczowo, przeciwobrzękowo, przeciwwakrepolowo (zmniejszają krzepliwość krwi - kumaryna, dikumarol). Kumaryna występuje w nostrzyku (*Melilotus albus*), marzance wonnej (*Asperula odorata*) i przytulii (*Galium odoratum*), natomiast dikumarol powstaje w czasie procesów gnilnych zachodzących w niewłaściwie przechowywanym sianie. Ze względu na trudną do przewidzenia odpowiedź kliniczną oraz działanie toksyczne, dikumarol zastąpiono bardziej aktywnymi związkami syntetycznymi, tj. warfaryną i/lub acenokumarolem.

Tabela. Klasyfikacja leków flebotropowych

Leki pochodzenia naturalnego

• Benzopirony

α benzopirony (kumaryny) - kumaryna, eskuletyna, umbelliferon, dikumarole, doustne antykoagulanty)

γ benzopirony (flawonoidy)

Flawony i flawonole (diosmina, kaempferol, diosmetyna, kwercetyna, rutyna i poch., trokserutyna, o-(β -hydroksyetylo)-rutozydy (hydroksyetylorutozydy lub oksyruptyny)
Flawany i flawanony (hesperetyna, hesperydyna, katechina, kwas flawonowy)

• Saponiny

Escyna, wyciągi z kasztanowca (proteoscygenina, α - i β -escyna, kryptoescyna)
Wyciągi z *Ruscus* (ruscosides)

• Inne wyciągi roślinne

Antocyjanozydy: wyciągi z czarnej borówki

Pyknogenole: wyciągi z nasion winorośli

Ginkgo biloba

Alkaloidy sporyszu: dihydroergotamina, dihydroergokrystyna, dihydroergokryptyna

Leki syntetyczne

Fosforan adenozyne

Benzaron

Dobesylan wapnia

Heptaminol

Trybenozyd

Flawonoidy, pochodne benzo- γ -pironu o charakterze polifenoli, są składnikami wielu leków roślinnych i produktów spożywczych, cechuje je bardzo niska toksyczność. Ich wadą jest słaba wchłanialność z przewodu pokarmowego (w ok. 15-20%). Flawonoidy zmniejszają przepuszczalność naczyń włosowatych, przywracają ich elastyczność i odporność mechaniczną, poprawiają przepływ żylny, zmniejszają obrzęki, działają przeciwzapalnie, wykazują właściwości oksydacyjno-redukcyjne, hamują aktywność oksydazy kwasu askorbowego i przedłużają działanie witaminy C, zmniejszają aktywność enzymów hialuronidazy i ceruloplazminy. Stosowane w stanach zwiększonej przepuszczalności i łamliwości naczyń krwionośnych, w retinopatii cukrzycowej, w ostrym nieżycie błony śluzowej nosa, w chorobach alergicznych, w miażdżycy naczyń, w zaburzeniach krążenia żylnego i limfatycznego, w zapaleniu żył, w żylakach kończyn dolnych i odbyt, w przewlekłej niewydolności żylniej, w owrzodzeniach troficznych podudzi. Wśród najczęściej stosowanych flawonoidów wymienia się:

- rutynę - otrzymywaną z ziela gryki (*Fagopyrum esculentum*) lub pąków perełkowca japońskiego (*Sophora japonica*), zazwyczaj podawaną doustnie w dawce 20-40 mg 3 razy dziennie.
- trokserutynę, półsyntetyczną pochodną o- β -hydroksy-etylorutozydu, stosowaną doustnie (1,8 - 4 g/24 h) lub zewnętrznie w postaci 2% żelu lub maści do wcierania w objęte zmianami chorobowymi miejsce.
- hesperydynę - występującą w skórce pomarańczy (*Citrus*).
- diosminę, naturalny bioflawonoid wyizolowany z owoców cytrusowych i roślin z rodziny *Rutaceae*.

Diosmina wykazuje działanie ochronne na naczynia krwionośne, zmniejsza ich przepuszczalność, zwiększa tonus żylny 2-krotnie silniej niż trokserutyna, poprawia powrót krwi z układu żylnego kończyn dolnych, zmniejsza nadciśnienie i zastój żylny w kończynach, zmniejsza obrzęki. Działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie wydzielania mediatorów reakcji zapalnej w obrębie mikrokrążenia, poprawia drenaż limfatyczny. Hamuje aktywację, migrację i przyleganie leukocytów na poziomie naczyń włosowatych. Tak jak wszystkie flawonoidy, słabo wchłania się z przewodu pokarmowego (15-20%), mikronizacja znacznie zwiększa wchłanianie i tym samym poprawia skuteczność terapeutyczną. Zmikronizowana diosmina i hesperydyna poprawia równocześnie

tonus żylny, przepływ limfatyczny i przeciwdziała zaburzeniom w mikrokrażeniu, poprawia jakość życia. Jako jedyny lek może być stosowany na każdym stopniu zaawansowania choroby żyłnej. W skojarzeniu z postępowaniem standardowym, przyspiesza także całkowite gojenie owrzodzeń żylnych kończyn dolnych oraz jest skuteczna w ostrych lub przewlekłych guzkach krwawniczych odbytu. Lek jest na ogół dobrze tolerowany, u chorych z zaburzeniami przewodnictwa pokarmowego stwierdzono rzadkie przypadki wystąpienia bólu żołądka. Przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na diosminę i/lub hesperydinę.

Escyna - saponina otrzymywana z wyciągu z nasienia kasztanowca - *Aesculus hippocastanum*, działająca przeciwwysiękowo i przeciwobrzękowo wskutek zmniejszenia przepuszczalności naczyń włosowatych. Zwiększa odporność naczyń na pęknięcie, przywraca im elastyczność, hamuje procesy zapalne. Escynę oraz preparaty zawierające wyciągi z kasztanowca stosuje się szeroko w leczeniu obrzęków różnego pochodzenia, w tym także w leczeniu zaburzeń krążenia żylnego kończyn i żyłaków kończyn dolnych i odbytu doustnie w postaci tabletek i kapsułek, a także w postaci żeli, maści i czopków. Escyny nie należy stosować miejscowo na uszkodzoną skórę i otwarte rany. W trakcie stosowania niekiedy mogą wystąpić reakcje uczuleniowe.

Wyciąg z ruszczyka kolczastego (*Ruscus aculeatus*) zawiera sapogeniny steroidowe (ruscyna, ruskozyd), które działają przeciwzapalnie, obkurczają rozszerzone naczynia krwionośne i przeciwdziałają powstawaniu obrzęków poprzez bezpośrednie pobudzenie postsynaptycznych receptorów α -adrenergicznych. Wyciąg z ruszczyka stosowany jest doustnie w postaci kapsułek, w połączeniu z metylochalkonem hesperydyny i kwasem askorbinowym jako lek poprawiający napięcie naczyń żylnych i zmniejszający ich przepuszczalność.

Antocyjanozydy (glikozydy antocyjanowe) występują w kwiatach, owocach, liściach, niekiedy w łodygach roślin, jako barwniki czerwone, niebieskie lub fioletowe. Mają silne właściwości przeciwutleniające, zapobiegają tworzeniu się wolnych rodników, działają przeciwmiażdżycowo i ochronnie na ściany naczyń krwionośnych, zmniejszając objawy niewydolności żylna-limfatycznej. Normalizują przepuszczalność naczyń, działają przeciwzapalnie, przeciwkrotocnie i moczopędne. Wyciągi z pestek winogron (*Vitis vinifera*) stosowane są wspomagająco w leczeniu zaburzeń krążenia obwodowego, objawiających się uczuciem ciężkości lub bólem kończyn dolnych, a wyciągi z borówki czernicy (*Vaccinium myrtillus*) w zaburzeniach mikrokrażenia, zwłaszcza w gałce ocznej.

Wyciąg z miłorzębu japońskiego zawiera biflawonoidy, które rozszerzają naczynia krwionośne, polepszają krążenie obwodowe i mózgowe, poprawiają zaopatrzenie tkanek w tlen. Stosowany zewnętrznie w skojarzeniu z wyciągiem z kasztanowca, z wyciągiem z ziela arniki oraz mentolem ma hamować przepuszczalność naczyń, stymulować ich kurczliwość i zmniejszać obrzęki.

Alkaloidy sporyszu. Uwodornione alkaloidy sporyszu, zwłaszcza dihydroergotamina, blokuje receptory α -adrenergiczne oraz prawdopodobnie serotoninergiczne i zwiększa tonus żylny, co usprawnia żylny prąd powrotny oraz zmniejsza spowolnienie przepływu spowodowane zakrzepicą. Czasami stosowana jest w skojarzeniu z heparyną

w zapobieganiu pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich. Skuteczność środków tonizujących nie jest niestety zadawalająco potwierdzona.

Leki syntetyczne

Dobesylan wapniowy. Zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych i zwiększa ich opór, poprawia mikrokrażenie, pośrednio zwiększa drenaż limfatyczny, zapobiega zastojowi krwi w obrębie naczyń żylnych, zmniejsza nadmierną lepkość krwi i osocza oraz hamuje rozpad kolagenu. Dobesylan wapnia działa przeciwnie do histaminy, bradykininy, hialuronidazy i serotoniny. Jego działanie jest szybkie, poprawę kliniczną obserwuje się już po kilku dniach. Maksymalne stężenie osiąga się po 6 godzinach po podaniu doustnym. Okres biologicznego półtrwania wynosi około 5 h. Około 50% dawki wydalone jest w ciągu 24 h w stanie niezmienionym z moczem, a 50% z kałem. Dobesylan wapniowy wywiera uchwytny wpływ na obrzęk i inne dolegliwości przypisywane chorobom żył. Jest m. in. stosowany zapobiegawczo i leczniczo we wszystkich postaciach niewydolności naczyń żylnych, w owrzodzeniu podudzi, hemoroidach, żylakach i stanach przedżylakowych, zapaleniu żył. Lek zazwyczaj podawany jest doustnie w dawce 0,5-1 g/dobę. Sporadycznie wystąpić mogą nudności i biegunka, ból i zawroty głowy.

Trybenozyd, syntetyczna pochodna glukofuranozydu, działająca przeciwzapalnie i przeciwbólowo. Efekt przeciwzapalny i przeciwbólowy osiągany jest poprzez działanie antagonistyczne w stosunku do histaminy, acetylocholino, serotoniny i bradykininy. Zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych i poprawia napięcie naczyń krwionośnych. Trybenozyd stosowany jest w zaburzeniach krążenia żylnego, szczególnie kończyn dolnych, jako środek uzupełniający w leczeniu zapalenia żył, owrzodzenia podudzi, w leczeniu żylaków, hemoroidów oraz w stanach pozakrzepowych. Zazwyczaj podawany jest doustnie w dawce 400-800 mg na dobę oraz doodbytniczo w postaci czopków lub miejscowo w postaci żelu. Lek rzadko może wywoływać zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz krótkotrwale odczyny skórne (wysypka, pokrzywka).

W początkowym okresie leczenia obrzęków żylnych (np. bezpośrednio przed lub jednocześnie z założeniem pończochy uciskającej) mogą być stosowane tiazdydi moczopędne. Przedłużone ich stosowanie nie jest jednak wskazane ze względu na niebezpieczeństwo zwiększonego stężenia hemoglobiny, a tym samym lepkości krwi.

Najcięższą postacią żyłnej przewlekłej niewydolności żyłnej są owrzodzenia. Wśród stosowanych leków o działaniu ogólnoustrojowym wymienia się zmikronizowaną oczyszczoną frakcję flawonoidów, pentoksyfilinę, kwas acetylosalicylowy, heparynę i heparynoidy, doustne antykoagulanty, leki fibrynolityczne oraz stosowaną dożylnie prostaglandynę E_1 . Spośród wymienionych leków dobre i udokumentowane działanie przyspieszające gojenie owrzodzeń posiada zmikronizowana diosmina i hesperydyna (2 tabletki po 500 mg na dobę), pentoksyfilina (400-800 mg 3 razy na dobę) oraz prostaglandyna E_1 (60 μ g na dobę do 6 tygodni), przy czym przeszkodą w rutynowym stosowaniu tej ostatniej jest droga podawania oraz koszty terapii.

Niektóre leki flebotropowe są stosowane w leczeniu hemoroidów (guzków krwawniczych). Hemoroidy to guzkowate rozszerzenia spłotów żylnych odbytu, przyjmujące

łatwo postać krwawiących guzków. Objawy kliniczne to: swędzenie, pieczenie i śączenie w okolicy odbytu, tępy ucisk i ból odbytnicy, ból nasila się podczas wypróżniania, ewentualnie kał jasnoczerwony, zakrwawiony. Przyczyny wytwarzania się hemoroidów są złożone. Podstawową rolę odgrywają zaparcia, silne napięcie podbrzusza, np. podczas wypróżniania się. Do powstania hemoroidów może się przyczynić ciąża, częste stosowanie czopków doodbytniczych.

W leczeniu guzków krwawniczych najczęściej stosuje się dostępne bez recepty preparaty zawierające w swoim składzie substancje o działaniu miejscowo-znieczulającym (benzokaina, lidokaina, tetrakaina), ściągającym, wysuszającym i antyseptycznym (zasadowy galusan bizmutawy, tlenek bizmutu, tlenek lub siarczan cynku, balsam peruwiański), ekstrakty z kory dębu), uszczelniającym naczynia włosieniczkowe (diosmina z hesperydyną, escyną, trybenozyd), stymulującym odpowiedź immunologiczną (posterisan) oraz przeciwzapalnym (hydrokortyzon, ekstrakty z rumianku). Leki przeciw hemoroidom stosuje się najczęściej miejscowo, w postaci czopków, maści, żelu i kremu, rzadziej ogólnie (np. zmikronizowaną diosminę z hesperydyną, trokserutyna, rutyna, wyciągi z kasztanowca, ruszczyka kolczastego, czy dobessylan wapnia). Preparaty te mogą być stosowane w łagodnych dolegliwościach związanych z hemoroidami. Pacjentów z wypadającymi guzkami, z ciężkimi dolegliwościami niepoddającymi się leczeniu zaleconymi preparatami należy bezwzględnie skierować do lekarza w celu właściwego zdiagnozowania, np. wykluczenia nowotworu odbytu i zastosowania innej metody leczenia, takiej jak np. skleroterapia lub podwiązanie.

Skleroterapia, czyli leczenie obliteracyjne, jest metodą zamykania naczynia żylnego za pomocą środka chemicznego podawanego bezpośrednio do światła naczynia. Wskazaniem do obliteracji są także teleangiektazje i żylaki bez niewydolności żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej oraz żylaki nawrotowe po leczeniu operacyjnym. Przeciwwskazaniem do skleroterapii jest uczulenie na środek obliterujący, zakrzepica żylna, niedokrwienie kończyn, ciąża i okres karmienia piersią. Wskazaniem zaś do leczenia operacyjnego (*miniflebektomii*) są żylaki objawowe, żylaki powodujące wyraźny defekt kosmetyczny, niewydolność żył ze zmianami troficznymi skóry.

Skuteczne leczenie chorych z objawami przewlekłej choroby żylną w dużej mierze zależy od wczesnego rozpoznania i szybkiego wdrożenia wielokierunkowego postępowania leczniczego. Najlepsze efekty terapeutyczne osiąga się łącząc leczenie uciskiem (kompresoterapia) z leczeniem farmakologicznym.

Piśmiennictwo

1. Rang H. P., Dale M. M., J. M. Ritter: Farmakologia kliniczna. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2001, 302-319.
2. Podlewski J.K., Chwalibowska-Podlowska A.: Leki współczesnej terapii. Wyd.XVI, Split Trading Sp. z o.o. Warszawa 2003.
3. Kostka-Trąbkowa E., Dembińska-Kieć A., Grodzińska L., Bieroń K., Gryglewski R. J.: Beneficial results of pentoxifylline ("Trental") therapy in arteriosclerosis Obliterans: possible mechanism of action. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1985, 9(6), 407-415.
4. Sato Y., Miura T., Suzuki Y. : Interaction of pentoxifylline with human erythrocytes. part.I. Interaction of xanthine derivatives with human erythrocyte ghosts., part II. Effects of pentoxifylline on the erythrocyte membrane., *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, 38, 552-558.
5. Schonharting M., Musikić P., Muller R.: The hemorheological and antithrombotic potential pf pentoxifylline (Trental): a review., *Pharmatherapeutica*, 1988, 5, 159-169.
6. Ward A., Clissold S. P.: Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy., *Drugs*, 1987, 34, 50-97.
7. Gryglewski R. J., Szczeklik A., Zygulska-Mach H., Kostka-Trąbka E.: Prostacyclin and vascular disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1981, 294(1072), 383-388.
8. Szczeklik A., Niżankowski R., Skawiński S., Szczeklik J., Głuszko P., Gryglewski R. J.: Successful therapy of advanced arteriosclerosis with prostacyclin., *Lancet*, 1979, 1(8126), 1111-1114.
9. Huczyński J., Kostka-Trąbka E., Sotowska W., Bieroń K., Grodzińska L., Dembińska-Kieć A., Pykosz-Mazur E., Peczak E., Gryglewski R. J.: Double-blind controlled trial of the therapeutic effects of prostacyclin in patients with completed ischaemic stroke. *Stroke*, 1985, 16(5), 810-814.
10. Rudofsky G.: Intravenous prostaglandin E1 in the treatment of venous ulcers a double-blind, placebo-controlled trial. *VASA* 1989, 28, Suppl., 39-43.
11. Ramelet A. A.: Pharmacologic aspects of a phlebotropic drugs in CVI-associated edema. *Angiology*, 2000, 51(1), 19-23.
12. Coleridge Smith Ph. D.: The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration. In: *Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum*. Eds.Głowiczki P., Yao J. S. T., Arnold, London 2001.
13. Gryglewski R. J., Korbut R., Robak J., Święs J.: On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem. Pharmacol.*, 1987, 36(3), 317-322.
14. Olszanecki R., Gębska A., Kozłowski V. I., Gryglewski R. J.: Flavonoids and nitric oxide synthase. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2002, 53(4), 571-584.
15. Robak J., Gryglewski R. J.: Bioactivity of flavonoids. *Pol. J. Pharmacol.*, 1996, 48(6), 555-564.
16. Frick R. W.P: Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon. *Angiology*, 2000, 51(3), 197-205.

17. Wadworth A. V., Faulds D.: Hydroxyethylrutoside: a review of its pharmacology, and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders. *Drugs*, 1992, 44, 1013-1032.
18. Garg A., Garg S., Zaneveld L. J. D., Singla A. K.: Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother. Res.*, 2001, 15, 655-669.
19. Labrid C.: Pharmacologic properties of Daflon 500 mg. *Angiology*, 1994, 45(6Pt 2), 524-530.
20. Garner R. C., Garner S., Gregory S., Whattam M., Calam A., Leong D.: Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500^R mg) and nonmicronized ¹⁴C-Diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *J. Pharm. Sci.*, 2002, 91, 32-40.
21. Johnston A. M., Paul H. J., Young C. G.: Effects of micronization on digestive absorption of diosmin. *Phlebology*, 1994, Suppl. 1, 4-6.
22. Nicolaides A. N., Struckman J. R.: The pharmacodynamic and clinical activities of Daflon 500 mg: therapeutic effect of micronization. *Phlebology*, 1994, Suppl. 1, 7-9.
23. Lyseng-Williamson K. A., Perry C. M.: Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* 2003, 63(1), 71-100.
24. Jantet G.: Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assEssment and quaLity of lIfe improvEment with micronized Flavonoids. *Angiology*, 2002, 53(3), 245-256.
25. Noszczyk W.: Prezentacja wyników badania RELIF - ocena refluku żylnego i poprawa jakości życia chorych z przewlekłą niewydolnością żylną, leczonych zmikronizowaną frakcją flawonową. *Farm. Pol.*, 2004, 60(11), 525-527.

Zasady leczenia cukrzycy typu 2.

I. Obowiązujące zasady nefarmakologicznej terapii oraz stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych.

The principles of type 2 diabetes mellitus treatment.

I. The guidelines for non-pharmacological and oral antidiabetic agents therapy.

Streszczenie:

Wyrównanie metaboliczne cukrzycy jest nadrzędnym celem w profilaktyce rozwoju powikłań o typie mikroangiopatii jak i makroangiopatii cukrzycowej. Wczesny rozwój zmian miażdżycowych u osób obciążonych cukrzycą jest najczęściej wynikiem braku kontroli zaburzeń metabolicznych. Wynika to z niedostatecznej edukacji dotyczącej prozdrowotnego stylu życia związanego z prawidłowym odżywianiem i aktywnością fizyczną. Właściwy dobór leków w skojarzeniu z nefarmakologicznymi metodami terapii ma na celu redukcję ryzyka przedwczesnej śmierci chorych na cukrzycę. Różnorodność preparatów doustnych ułatwi indywidualizację terapii. Leki hipoglikemizujące tj. pochodne sulfonilomocznika i glinidy stanowią wybór pierwszego rzutu u osób z obniżoną sekrecją insuliny endogennej, o należnym lub nieco podwyższonym BMI, chorujących krócej niż 10 lat i pozbawionych acetonurii. Leki przeciwwglikemiczne takie jak: pochodne biguanidu, inhibitory alfa-glukozydaz oraz tiazolidinediony, stanowią podstawę farmakologiczną zespołu polimetabolicznego, w którym dominuje hiperinsulinizm i/lub insulinooporność tkanek obwodowych. Chorzy obciążeni mozaiką zaburzeń w następstwie których ujawniła się cukrzyca, wymagać będą farmakoterapii skojarzonej preparatami z różnych grup, często o odmiennych mechanizmach działania.

Summary:

The good glycaemic control is the crucial goal in prophylaxis of diabetes complications as microangiopathy (retinopathy, nephropathy, polyneuropathy) as well as diabetic macroangiopathy. The early progression of macrovascular complications in diabetic

patients results of poor metabolic disorders control. This is highly related to of inadequate health education as well as reduced physical activity and poor diet control. The adequate therapeutic strategy in conjunction with non-pharmacological modes of treatment may lead to decrease of diabetic mortality. The big amount of oral agents facilitates the individual therapeutic approach. The hipoglicaemic drugs (eg. sulphonylurea derivates, glinides) are the first choice agents for diabetic patients especially with inadequate insulin secretion, adequate or gently body mass index elevation and with diabetic history shorter than ten years and without acetonuria. The antyglicaemic agents such (biguanide derivates, acarbose, thiazolidinediones) are fundamental in polimetabolic syndrome treatment in which hyperinsulinism and insulin resistance of peripheral tissues are predominant. Patients with heterogeneous metabolic disorders are candidates for therapeutic strategies associated with different action mechanism agents.

Słowa kluczowe / key words:

cukrzyca t.2, dieta, wysiłek fizyczny, edukacja, doustne leki przeciwcukrzycowe

type 2 diabetes mellitus, physical effort, education, oral antidiabetic agents

Podstawą leczenia cukrzycy jest uzyskanie możliwie najlepszej kontroli glikemii w celu zmniejszenia ryzyka przewlekłych powikłań, redukując jednocześnie działania niepożądane terapii w postaci przyrostu masy ciała i hipoglikemii.

W aktualnych zaleceniach dotyczących leczenia cukrzycy podkreśla się korzyści intensywnej terapii połączonej z modyfikacją stylu życia i uważnym monitorowaniem leczenia. Takie podejście jest rezultatem wniosków wyciągniętych z dwóch dużych badań: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) i UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), które dowiodły korzystnego wpływu intensywnego leczenia cukrzycy na rozwój późnych powikłań [1]. Każda redukcja stężenia HbA_{1c} skutkuje zmniejszeniem ryzyka powikłań makro i mikroangiopatycznych. Badania te dowiodły naddo, że nie ma „bezpiecznych” granic hiperglikemii i zawsze naczelną zasadą prowadzonego leczenia jest dążenie do uzyskiwania glikemii zbliżonych w populacji osób zdrowych. Wieloletnia obserwacja chorych z cukrzycą typu 2 w badaniu UKPDS wykazała, iż niemożliwe jest utrzymanie stałej redukcji HbA_{1c}, co przemawia za zmieniającym się obliczem tej choroby i naturalną ewolucją jej przemian etiopatogenetycznych [2]. Wiadomo bowiem, że cukrzyca jest schorzeniem progresywnym, od dominującej zwykle na początku insulinooporności często z niewielkim defektem wydzielania insuliny, do dominującego po pewnym czasie upośledzenia funkcji komórki β. Obserwacje te znalazły odbicie w wytycznych Europejskiej Grupy Postępowania w Cukrzycy (European Diabetes Policy Group -EDPG), które w swoich zaleceniach wskazują na konieczność elastycznego podejścia dostosowującego sposób leczenia cukrzycy typu 2 do stanu patofizjologicznego pacjenta [3,4]. W każdym przypadku konieczna jest więc wnikliwa analiza patofizjologicznych faktów z zakresu cukrzycy typu 2 poprzez ocenę charakteru czynników etiologicznych i nasilenia wpływów środowiskowych, a skończywszy na ocenie nasilenia obecnych często w momencie rozpoznania powikłań narządowych. Leczenie cukrzycy typu 2 należy podejmować wcześnie, powinno ono mieć charakter działań komple-

ksowych, a kolejną ważną zasadą leczenia jest jej wieloczynnikowość. Leczenie kompleksowe obejmuje w swoim zakresie edukację terapeutyczną, modyfikację trybu życia, zwłaszcza żywienia, stosowanie leczniczego treningu fizycznego, zaprzestanie palenia papierosów oraz racjonalnie dobraną farmakoterpię. Wieloczynnikowe postępowanie terapeutyczne w cukrzycy typu 2 natomiast, zawiera aktywne działania diagnostyczne, prewencyjne i lecznicze w odniesieniu do wszystkich czynników aterogennych które mają miejsce u chorych na cukrzycę typu 2. Leczenie wieloczynnikowe w istotny sposób winno wspierać działania hipoglikemizujące i tylko na tej drodze oczekiwać można zwiększenia skuteczności ograniczenia ryzyka różnych form makronagiopatii z chorobą niedokrwinną serca na czele [5].

Program wieloczynnikowego leczenia obejmuje zagadnienie noramlizacji wrażliwości na insulinę, uzyskania prawie normoinsulinemii, prawie normolipidemii, normotensji, normalizację zaburzeń hemostatycznych, ograniczenia stresu oksydacyjnego oraz pozostałych zaburzeń metabolicznych w postaci hiperurikemii, hiperchomocystynemii i zaburzeń hormonalnych [6].

Cukrzyca typu 2 jest bowiem stanem przewlekłej hiperglikemii, a jej wielogenowa etiogeneza sprzyja powstawaniu innych skojarzonych zaburzeń, które niejednokrotnie mogą pojawiać się wcześniej niż hiperglikemia. Są to: otyłość, zwłaszcza brzuszna, nadciśnienie tętnicze czy dyslipidemia. Właśnie dzięki wdrożeniu leczenia wieloczynnikowego obejmującego w swym założeniu prewencję powikłań naczyniowych i neurologicznych realizuje się najważniejszy cel leczenia cukrzycy typu 2 jakim jest osiągnięcie optymalnej długości życia, porównywalnej ze średnim okresem oczekiwanego dla populacji ogólnej. Zawsze należy mieć na uwadze jak najmniejszą inwazyjność terapii, niskie koszty przy zachowaniu optymalnej skuteczności oraz wytworzenie pełnego przystosowania indywidualnego i społecznego pacjenta.

Praktyczne aspekty niefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2

Niefarmakologiczne leczenie cukrzycy obejmuje stosowanie odpowiedniej diety, regularnego treningu fizycznego i wprowadzanie innych prozdrowotnych modyfikacji stylu życia.

Dieta u chorego na cukrzycę

Od kilkunastu lat kształtuje się nowy pogląd na dietę w cukrzycy. Ogólnie wyraża się on liberalizacją w odniesieniu do spożycia węglowodanów złożonych i zaleceniem redukcji spożycia tłuszczu, ze względu na zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [7]. W cukrzycy typu 2 najczęściej skojarzonej z otyłością, najważniejszym celem leczenia dietetycznego jest redukcja ciężaru ciała. W każdym jednak przypadku konieczna jest baczna kontrola stężenia glukozy we krwi eliminująca zarówno stan hiper, jak i hipoglikemii. Zawsze postępowanie dietetyczne powinno być skoordynowane z wysiłkiem fizycznym i farmakoterapią. Żywienie prozdrowotne chorego na cukrzycę powinno mieć charakter mieszany, a dieta musi zawierać zarówno składniki pochodzenia

zwierzęcego, jak i roślinnego. W odpowiednich proporcjach i ilościach, należy zwracać uwagę na wybór postaci produktów, w których zawarte są określone składniki odżywcze, np.: spożywanie węglowodanów w postaci skrobi a nie cukru, czy zastąpienie tłuszczów zwierzęcych tłuszczami roślinnymi. W ostatnim czasie szczególną uwagę przypisuje się odpowiedzi glikemicznej po spożyciu węglowodanów, która w dużej mierze zależy od szybkości ich trawienia. Spośród już dobrze poznanych czynników wpływających na trawienie skrobi wymienia się ilość i rodzaj błonnika, jak i stopień rozdrobnienia produktu, czy obecność tzw. składników antyodżywczych jak fityniany, taniny i saponiny [8].

Pewne odrębności dotyczące diety chorych na cukrzycę dotyczą planowania posiłków, które powinny być mniej obfite, a jednocześnie częstsze. Chorym z nadwagą lub otyłością przypisuje się dietę z deficytem energetycznym, zwykle rzędu 300-500 kcal/d. Obniżenie nadmiernej masy ciała u osób z nadwagą nawet o 10% przynosi już znaczne korzyści terapeutyczne.

Leczenie wysiłkiem fizycznym w cukrzycy typu 2

Wysiłek fizyczny stanowi jeden z trzech fundamentalnych elementów leczenia cukrzycy. Dobroczynną konsekwencją wysiłku fizycznego jest normalizacja tych zaburzeń, które stanowią elementy zespołu polimetabolicznego tj.: zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu w surowicy, wzrost stężenia cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL) a także zwiększenie aktywności fibrynolitycznej osocza. Przekładają się więc one na wymierne efekty przeciwniażdżycowe i przeciwwązkowe. Najbardziej oczekiwaną konsekwencją ćwiczeń jest zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie ilości i dystrybucji tkanki tłuszczowej oraz zwiększenie masy mięśni. Po wdrożeniu programu ćwiczeń 3 razy w tygodniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwuje się zmniejszenie poziomu HbA_{1C} o 0,5 do 1,5% [7]. Poprawa ta wydaje się być spowodowana przede wszystkim zwiększeniem insulinowrażliwości. Uważa się, że czas trwania wysiłku fizycznego nie jest tak ważny jak konieczność ćwiczeń co najmniej 3 razy w tygodniu [8]. Program terapeutyczny opiera się na wykonywaniu wysiłków fizycznych w sposób planowy i przekraczający poziom pracy mięśniowej wykonywanej na cele codziennego życia. Wysiłek włączany do programu leczniczego chorego na cukrzycę powinien być wysiłkiem typu tlenowego, tzn. obejmującym wielokrotne submaksymalne skurcze dużych grup mięśniowych przez określony czas. Do tego typu wysiłku należą spacer (marsze), pływanie, jazda na rowerze, wolny bieg, gimnastyka. Wysiłki beztlenowe nie nadają się dla chorych na cukrzycę ponieważ pobudzają układ adrenergiczny i znacznie podnoszą ciśnienie krwi. Ćwiczenia należy zawsze uczynić przyjemnymi i lubianymi, powinno się je organizować w wygodnym czasie i miejscu, umożliwić udział rodziny lub znajomych. Zwłaszcza na początku programu ćwiczeń należy dokładnie monitorować glikemię, pamiętać o profilaktyce odwodnienia i przestrzegać przed stosowaniem alkoholu zarówno przed jak i po ćwiczeniach fizycznych.

Edukacja terapeutyczna chorych na cukrzycę

Zasadniczym celem edukacji osób z cukrzycą jest ciągłe i skuteczne kontrolowanie cukrzycy. Stanowi ona również narzędzie uzyskania racjonalnych i partnerskich zachowań pacjenta wobec choroby. Pacjent od samego początku powinien być uczestnikiem podejmowanych decyzji i znać właściwe sposoby rozwiązywania problemów [10]. To powoduje większą pewność siebie i zachęca do samodzielnego sterowania procesem leczenia.

Leczenie cukrzycy jest zjawiskiem dynamicznym a nie statycznym, nie powinno więc zawierać sztywnych zaleceń. Pacjent musi nauczyć się zadawania pytań i umiejętności odpowiadania na nie w życiu codziennym, aby skutecznie radzić sobie z problemami, które stwarza choroba. Zdolność chorego do postępowania zgodnie z zaleceniami ma decydujące znaczenie w skutecznym leczeniu cukrzycy typu 2. W programach edukacji terapeutycznej dążyć należy do wzmocnienia osobowości, do przeciwdziałania lękowi, frustracji i wykształcenia twórczego podejścia do problemów związanych z cukrzycą [11].

Edukacja terapeutyczna, modyfikacja trybu życia w postaci zmian w diecie oraz zastosowania planowanych wysiłków fizycznych są bardzo skuteczne w prewencji cukrzycy, w jej leczeniu natomiast nie zawsze udaje się tymi sposobami uzyskać trwałego, istotnego obniżenia poziomu hemoglobiny glikowanej, czy glikemii na czczo. Jeżeli jednak uda się uzyskać efekt tego postępowania, to z czasem ulegnie on wyczerpaniu i konieczna będzie farmakoterapia. EDPG zaleca na początku monoterapię, a następnie stosunkowo szybko leczenie skojarzone lekami hipoglikemizującymi o odmiennych mechanizmach działania. Zwykle jednak w ciągu 5 lat trwania cukrzycy u około 1/3 chorych dochodzi do nieskuteczności pochodnych sulfonylomocznika. Konieczne jest wówczas leczenie insuliną. Zwykle na początku jest to leczenie skojarzone lekami doustnymi i insuliną, a następnie realizowane w postaci pełnej substytucji insuliną w modelu mieszanek insulinowych lub metodą funkcjonalnej insulinoterapii.

Przed rozpoczęciem terapii należy zawsze ustalić stopień nasilenia zaburzeń metabolicznych, powikłań narządowych oraz stopień niedoboru insuliny i insulinooporności. Wnikliwsze określenie diagnostyczne będzie skutkować skuteczniejszym postępowaniem leczniczym.

W leczeniu doustnym dysponujemy następującymi grupami preparatów: pochodnymi sulfonylomocznika, niesulfonylomocznikowymi stymulatorami wydzielania insuliny, biguanidami, lekami hamującymi glikozydazy jelitowe i tiazolidinedionami. Pozostałe preparaty mają wciąż charakter eksperymentalny.

Decyzję o doborze leku hipoglikemizującego w codziennej praktyce uzależniamy zwykle od wartości BMI. Przy BMI 30 kg/m² podaje się biguanidy lub akarbozę, natomiast u chorych z BMI w przedziale 26-30 kg/m² stosuje się leki pobudzające komórki beta. Wysokie glikemie 11,1 mmol/l są wskazaniem do zastosowania insuliny wyłącznie lub w skojarzeniu z lekami pobudzającymi komórki β .

Leki betacytotropowe

Należą do nich pochodne sulfonylomocznika oraz niesulfonylomocznikowe stymulatory wydzielania insuliny - glinidy.

Pochodne sulfonylomocznika są nadal najszerzej stosowaną grupą leków w terapii cukrzycy typu 2 i najsukuteczniej obniżającą glikemię. Działanie hipoglikemizujące leków tej grupy wynika ze zwiększenia zarówno podstawowego jak i poposiłkowego stężenie insuliny w wyniku połączenia się z receptorem tych leków zlokalizowanych w ATP-zależnych kanałach potasowych błon komórkowych i mitochondrialnych. Walorem stosowania tych leków jest zmniejszenie efektów toksyczności hiperglikemii, odtwarzanie reaktywności komórek β , w wyniku której dochodzi do zmniejszenia nadprodukcji glukozy przez wątrobę oraz zwiększenia zużycia glukozy przez mięśnie i tkankę tłuszczową [13]. Wymienione działania pozatrastkowe przyczyniają się do zredukowania komórkowej insulinooporności. Przedstawiciele tej grupy leków różnią się siłą i czasem działania. Sulfonylomoczniki I generacji tj.: karbutamid, tolbutamid, chlorpropamid nie są obecnie zalecane z uwagi na słaby efekt terapeutyczny przy dużym jednocześnie ryzyku działań niepożądanych. Także niektóre pochodne należące do II generacji jak glibenklamid z uwagi szybkie wchłanianie z przewodu pokarmowego i bezpośredni silny efekt stymulujący komórki β niezależny od aktualnego poziomu glikemii nie są obecnie preferowane. Najnowsze pochodne sulfonylomocznika takie jak glimepiryd, gliklazyd i glipiryd wykazują stałą umiarkowaną stymulację komórki β , a do pełnego rozwinięcia swojego efektu wymagają dodatkowego bodźca pod postacią posiłku. Działanie ich staje się większe w momentach wyższej glikemii a mniejsze w sytuacji jego spadku [14, 15]. Zjawisko to decyduje o dużym bezpieczeństwie stosowania tych pochodnych i największym efekcie „oszczędzania” insuliny i zapobiegania hiperinsulinizacji. Kolejnym atutem pochodnych III generacji preferującym ich stosowanie zwłaszcza u chorych z chorobą niedokrwienną serca, jest fakt, że nie wpływają na patofizjologię kardiomiocytów. Dobrych wyników leczenia pochodnymi sulfonylomocznika spodziewać się można u chorych na cukrzycę typu 2, u których objawy choroby wystąpiły później niż w 40 roku życia, trwały krócej niż 3 lata i u których wcześniej nie stosowano insuliny lub też dobową jej dawkę nie przekroczyła 20 j.m./24 h a masa ciała była prawidłowa lub nieznacznie zwiększona. Ewolucja zaburzeń patofizjologicznych w cukrzycy powoduje, że zwykle po 5-7 latach pojawia się wtórna niewrażliwość na te leki. Często jednak ma ona charakter pozorny wynikający z nakładającej się dodatkowej choroby.

Kolejną grupą leków, których działanie jest zależne od obecności sprawnych czynnościowo komórek β są meglitinidy, należące do pochodnych kwasu benzoowego (repaglinid) lub pochodnych fenyloalaniny (nateglinid).

Glinidy nie mają reszty sulfonylomocznika, natomiast zawierają resztę benzoową, która również działa na region kanału potasowego. Te odmienności struktury powodują, że leki te są bardzo szybko wchłaniane, szczyt stężenia osiągany jest w ciągu 1 h od podania tabletki, ale także są bardzo szybko eliminowane z organizmu. Z tego powodu są szczególnie wskazane w leczeniu hiperglikemii poposiłkowej przy zachowaniu zbliżonych do normy wartościach glikemii na czczo i poposiłkowych [16].

Chętnie łączy się je z metforminą, lub insuliną o przedłużonym działaniu podaną wieczorem dla zlikwidowania hiperglikemii porannej.

Leki zmniejszające insulinooporność - „uwrażliwiacze” komórek pochodne biguanidu

Jedynym obecnie reprezentantem tej grupy leków jest metformina, która zyskała w ostatnim czasie popularność dzięki wykazaniu jej działania obwodowego w badaniach przy użyciu kłamry metabolicznej [18]. Lek ten stosuje się więc w cukrzycy typu 2 i w zespole polimetabolicznym z silnie wyrażoną insulinoopornością. Z uwagi na działanie sprzyjające redukcji masy ciała najlepszymi kandydatami do ich stosowania są chorzy na cukrzycę typu 2 i towarzyszącą nadwagą. Leki te chętnie kojarzy się z pochodnymi sulfonilomocznika zyskując pełniejszy efekt hipoglikemizujący niż każdego z tych leków z osobna. Dodatkowo metformina obdarzona jest jeszcze innymi zaletami w postaci korzystnego wpływu na profil lipidowy. Obniża ona bowiem stężenie triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych, czego wypadkową jest spadek stężenia LDL i wzrost stężenia cholesterolu HDL [19]. Ponadto rzadziej niż pochodne sulfonilomocznika powoduje hipoglikemię, najprawdopodobniej dzięki ochronnemu działaniu wytwarzanego pod ich wpływem kwasu mlekowego, który ulega w wątrobie przemianom do glukozy. Mechanizm działania biguanidów wynika ze zmniejszenia syntezy ATP w wielu komórkach w wyniku zmiany potencjału elektrostatycznego błon mitochondrialnych. Komórkowy niedobór ATP jest odpowiedzialny za takie efekty działań leku jak: hamowanie wątrobowej glukoneogenezy, wzrost obwodowej utylizacji glukozy w procesie beztlenowej glikolizy czy hamowanie lipolizy z wypadkową w postaci zmniejszenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych.

Dodatkową zaletą biguanidów jest aktywacja procesu fibrynolizy, hamujący wpływ w przewodzie pokarmowym na proces wchłaniania glukozy, stymulacja utylizacji glukozy w mięśniach i efekt obniżający sekrecję insuliny w diabetogennej otyłości. Leki te są szczególnie polecane u chorych ze stabilnym przebiegiem cukrzycy typu 2 bez skłonności do ketozy z towarzyszącą otyłością.

Należy zawsze wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do ich włączenia, szczególnie niewydolności wątroby i nerek i wszystkich stanów przebiegających z hipoksją. Możliwość wystąpienia śpiączki mleczanowej w czasie podawania metforminy jest niewielka, tym niemniej należy mieć na uwadze wpływ czynników dodatkowych mogących ją wywołać, jak spożycie etanolu lub hipoksja.

Tiazolidinediony

Leki z tej grupy zwiększają komórkowe działanie insuliny, nie wpływając na jej sekrecję. W wielu krajach Europy zarejestrowano dwa leki tej grupy, a mianowicie rosiglitazon i pioglitazon. Punktem uchwytu ich działania są receptory zlokalizowane na powierzchni jądra komórkowego, których z kolei stymulacja prowadzi do wzrostu syntezy wielu enzymów regulujących przemiany glukozy i tłuszczów [20]. Stosuje się je w mono-

terapii u osób z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny endogennej oraz w terapii skojarzonej z metforminą, pochodnymi sulfonylomocznika, metglinidem lub z insuliną. Preparaty te są wskazane w leczeniu cukrzycy typu 2 skojarzonej z insulinopornością i hiperinsulinemią, a więc głównie u chorych otyłych z zespołem polimetabolicznym [21]. Badania własne prowadzone w Klinice Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii wykazały korzystny wpływ terapii rosiglitazonem na wybrane metaboliczne i hormonalne mediatory insulinoporności. Obserwowano poprawę insulinowrażliwości u tych chorych wyrażoną redukcją glikemii na czczo oraz obniżeniem stężenia insuliny w surowicy krwi. Jednocześnie wykazano poprawę funkcji śródbłonna, wyrażoną istotną redukcją stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E, wprost proporcjonalną do obniżenia glikemii poposiłkowej uzyskanej w trakcie terapii tym lekiem.

Udokumentowano także korzystny wpływ tych leków na parametry gospodarki lipidowej w postaci zmniejszenia stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych u tych chorych.

Leki hamujące trawienie skrobi i oligocukrów w jelicie cienkim

Obecnie w użyciu klinicznym są dwa inhibitory alfa-glukozydaz: akarboza i miglitol. Leki te przez kompetycyjne hamowanie enzymów: alfa-glukozydaz w rąbku szczoteczkowym jelita cienkiego powodują zwolnienie uwalniania wolnej glukozy ze skrobi i przedłużenie jej wchłaniania. Akarboza nie wpływa na cukry proste ani na trawienie tłuszczów i białek. Efektem działania tego leku jest zmniejszenie glikemii poposiłkowej, mniejszy przyrost insulinemii, poziomowi peptydu C. Wykazano ponadto spadek stężenia cholesterolu LDL i wzrost stężenia cholesterolu HDL pod wpływem jego stosowania [22]. Z uwagi na fakt, że lek ten działa wyłącznie w jelicie może być stosowany w schorzeniach narządowych, z wyjątkiem chorób przewodu pokarmowego. Akarboza nie powoduje hipoglikemii, a jeżeli wystąpi ona podczas leczenia skojarzonego należy wówczas podać czystą glukozę, gdyż trawienie sacharozy jest zablokowane.

Inhibitory alfa-glukozydaz jelitowych mogą być stosowane w cukrzycy typu 2 skojarzonej z otyłością, jako lek wspomagający leczenie dietetyczne lub w skojarzeniu z innymi lekami doustnymi lub insuliną.

Monoterapia preparatami doustnymi jest ograniczona w czasie i w odpowiednim momencie winna być zastąpiona leczeniem złożonym z dwóch lub trzech leków doustnych o odmiennym mechanizmie działania. Klinicznie uzasadnione jest kojarzenie leczenia doustnego dwoma lub trzema lekami o odmiennym mechanizmie działania. Stosowanie leczenia skojarzonego umożliwia unikanie maksymalnych dawek leków, a tym samym ujawnienia ich toksyczności. Dodatkowo, zwłaszcza w przypadku stymulatorów insuliny duże dawki tych leków powodują nasilenie wydzielania przez komórkę beta-proinsuliny, która obciążona jest silnym działaniem aterogennym [23]. Kojarzenie leków doustnych nie jest zadaniem trudnym. Należy unikać łączenia leków z tej samej grupy.

Kojarzenie celowe obejmuje: pochodne sulfonylomocznika z metforminą, pochodne sulfonylomocznika z glitazonem, pochodne sulfonylomocznika z inhibitorami alfa-glukozydazy, glinidy z metforminą, glinidy z glitazonami, glinidy z inhibitorami

alfa-glukozydaz. Kojarzenie dopuszczalne obejmuje stosowanie: metforminy z glitazolem, metforminy z inhibitorem alfa-glukozydazy. Nie należy kojarzyć pochodnych sulfonilomocznika oraz glinidów z pochodnymi sulfonilomocznika [24].

Innymi lekami mogącymi mieć zastosowanie w leczeniu cukrzycy są pochodne kwasu nikotynowego - acipimoks (olbetam), aktywnie hamujące lipolizę, poprzez zmniejszenie nasilenia przemian w cyklu kwasy tłuszczowe-glukoza. Dochodzi w ten sposób do oksydacyjnej i nieoksydacyjnej przemiany glukozy z powstaniem efektu hipoglikemizującego. Wpływ tego leku jest jednak krótkotrwały i po około 8 godzinach od jego podania lipoliza powraca do poprzedniego poziomu. Należy podkreślić znaczenie innych leków, powszechnie stosowanych u chorych na cukrzycę, obdarzonych efektem zmniejszania insulinooporności. Należą do nich: inhibitory konwertazy angiotenzyny i alfa-bloker. Istotne dla terapii insulinooporności jest unikanie podawania tych leków które obniżają wrażliwość na insulinę np.: leki beta-adrenolityczne, tiazidy, czy sterydy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, iż leczenie cukrzycy typu 2 należy zawsze rozpocząć od wdrożenia zbilansowanego kalorycznie, z uwzględnieniem odpowiedniej podaży węglowodanów żywienia, dostosowanego indywidualnie do każdego pacjenta. Terapię dietą należy prowadzić równolegle z treningiem mięśniowym. Brak wyrównania metabolicznego cukrzycy przy stosowaniu powyższej terapii jest wskazaniem do włączenia preparatów doustnych.

Adres autora:
dr n. med. Krystyna Zdrojowy
Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
ul. Poniatowskiego 2, 50-326 Wrocław

Piśmiennictwo

1. Diabetes Control and Complications Trial. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993;329:977-987.
2. UKPDS Group. Intensive blood -glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1988;352:837-853.
3. European Diabetes Policy Group 1998-1999: Podręczny poradnik postępowania w cukrzycy typu 2. *Med Prakt*, 1999;10 (supl).
4. Sieradzki J.: Komentarz do „Podręcznego Poradnika postępowania w cukrzycy typu 2”. *Med Prakt*, 1999; 10:95.
5. Tatoń J, Czech A, Bernas M. *Kardiadiabetologia*. PZWL, Warszawa, 2002.
6. Gerstein HG., Haynes RB.: *Evidence-Based. Diabetes Care*, B.C. Decker Inc., Hamilton, London 2001.
7. Wheeler M.L., Delahanty L.: Diet and exercise in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Jama*, 1987;87,480.
8. Landsberg L.: Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q.J. Med.*, 1986;61,1081.
9. Devlin J T, Ruderman N.: Diabetes and exercise: the risk-benefit profile. *American Diabetes Association*, 1995, 72, 3-4.
10. Tatoń J, Czech A.: *Diabetologia*. Tom I, PZWL. Warszawa 2001.
11. Golin C.E., DiMatteo R.M., Gelberg L.: The role of patient participation in the doctor visit: implications for adherence to diabetes care. *Diabetes Care*. 1996; 19, 1153-1164.
12. Maclean D., Lo R.: The non-insulin-dependent diabetic: success and failure in compliance. *Aust J Adv Nurs*. 1998; 15,33-42.
13. Ashcroft F.M., Gribble F.M.: ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetol*. 1999,42,903.
14. Mueller G., Geisen K.: Characterisation of the molecular mode of action of the sulphonylurea, glimepirid at adipocytes. *Horm.Met.Res*. 1996; 28, 469.
15. Rorsman P.: The pancreatic beta-cells as a fuel sensor: an electrophysiologists viewpoint. *Diabetologia* 1997; 40, 487.
16. Simonsen D.C., Kourides I.A., Feinglas M et al.: Efficacy, safety and dose-response characteristics of glipizide Gastrointestinal Therapeutic System of glycemic control and insulin secretion in NIDDM. *Diabetes Care*, 1997;20, 597.
17. De Fronzo R.A., Goodman A.: Metformin investigator Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med*. 1995; 333, 541-544.
18. Stumvoll LM i wsp.: Metabolic effects of metformin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med*. 1995; 333, 550-557.
19. Bell PM., Hadden DR.: Metformin. *Endocrinol Metabol Clinics North Am*, 1997;26,523-37.

20. Horikoshi H., Hashimoto T., Fujiwara T.: Troglitazone and emerging glitazones: new avenues for potential therapeutic benefits beyond glycemic control. *Progress Drug Res*, 2000;5, 191-212.
21. Parulcar AA., Pendergass ML., Granda-Ayala R. et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*, 2001; 134(1), 61-71.
22. Goldfine AB.: Type 2 diabetes: New drug, new perspectives. *Hospital Practice* 2001; September 15, (Vol.36), No 9, p.29.
23. Yki-Jarvinen H. Combination Therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001; 24(4), 758-67.

Zasady leczenia cukrzycy typu 2.

II. Współczesne programy skojarzonej farmakoterapii oraz monoterapii insuliną.

Standards of type 2 diabetes treatment.

II. Modern programs of combined therapy and insulintherapy.

Streszczenie:

Wyniki badań farmakologicznych i klinicznych stanowią podstawę tworzenia standardów i algorytmów praktycznego postępowania w cukrzycy typu 2. Wybór farmakoterapii winien zawsze uwzględniać indywidualne cechy patogenetyczne, fazę rozwoju cukrzycy typu 2 oraz cele leczenia. Niezbędne w racjonalizacji leczenia farmakologicznego cukrzycy jest określenie mechanizmów etiologicznych i patogenetycznych hiperglikemii w odpowiednich podgrupach chorych. Mechanizm działania wybieranych leków powinien usuwać lub ograniczać mechanizmy etiopatogenetyczne. W sytuacji, gdy nie jest to możliwe pozostaje leczenie objawowe. Niekwestionowanym kanonem - opartym na dowodach farmakoterapii hiperglikemii w cukrzycy typu 2 - jest weryfikacja skuteczności leków i sposobów ich podawania do kryteriów zapewniających skuteczność w prewencji powikłań cukrzycy. Konieczne jest indywidualne monitorowanie wskaźników wyrównania metabolicznego u każdego chorego. Oparta na dowodach farmakoterapia cukrzycy typu 2 jest bezwzględnie konieczna, ponieważ decyduje o życiowych szansach chorego. Takie rozwiązanie zapewnić może jedynie łączona opieka lekarza rodzinnego i ośrodka specjalistycznego z regularną kontrolą, modyfikacją leczenia i re-educacją pacjentów, prowadzoną przez posiadający ku temu warunki specjalistyczny zespół leczący chorych na cukrzycę typu 2.

Summary:

Results of pharmacological and clinical trials are taken into account while creating standards and algorithms of practical treatment of type 2 diabetes. If you want to choose appropriate medication you should always think about pathology, progression of

disease i.e. presence of complications. You should also have primary goals to reach. One of the most important thing in improving pharmacological treatment of type 2 diabetes is taking care about an origin of hyperglycaemia in every patients subgroups. When you choose a medicine to treat a diabetic patient this medicine should have an effect on limiting pathological mechanisms. In situations when there is no specific treatment, the only is the treatment of symptoms. One of the most important thing in therapy of type 2 diabetes is reviewing a treatment. While reviewing the efficiency in preventing severe diabetic complications must play an important role. Careful medical follow-up regarding metabolic alignment must be taken into account when supervising every diabetic patient. As far as patient life expectancy is concerned it is very important to administer medicines with reference to Evidence Based Medicine rules. Such a solution can only be provided by family physician and physician in specialistic center for treatment of type 2 diabetes. They both can make careful medical follow-up regarding review a medication, re-education and frequent patient evaluation.

Słowa kluczowe / key words

Cukrzyca typu 2, leczenie skojarzone, insulinoterapia.

Key words: type 2 diabetes, combined therapy, insulintherapy

Opieka diabetologiczna coraz bardziej staje się działalnością kształtowaną poprzez dowody naukowe. W wyniku przeprowadzenia wielu randomizowanych, długookresowych badań kliniczno - terapeutycznych, farmakoterapia cukrzycy typu 2 uzyskała obiektywne podstawy [1]. Wynika z nich, że leczenie cukrzycy typu 2 powinno być wczesne, intensywne i ukierunkowane prewencyjnie w odniesieniu do powikłań cukrzycy. Powinno być również wieloczynnikowe - normalizujące obok hiperglikemii także inne skojarzone z nią patogenne zaburzenia. Oparcie na dowodach wyborów środków farmakoterapeutycznych oraz sposobów ich stosowania oznacza przede wszystkim pogłębione, patofizjologiczne rozpoznawanie indywidualnych zaburzeń oraz ich ograniczenie lub usuwanie za pomocą leków.

Insulinę po raz pierwszy zastosowano w lecnictwie w 1922 roku, a więc ponad 80 lat temu w „Hospital for Sick Children” w Toronto. Obecnie wszystkie osoby z cukrzycą typu 1 oraz około 30% osób z cukrzycą typu 2 stosują wyłącznie insulinoterapię, a dodatkowych 25% korzysta z leczenia skojarzonego za pomocą insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych [2,3].

Dieta i wysiłek fizyczny pozostają nieodłącznymi partnerami terapii cukrzycy, bez względu na czas trwania choroby, współistnienie dodatkowych schorzeń oraz stosowaną farmakoterapię. U blisko 30% chorych na cukrzycę typu 2 po 5 latach trwania choroby dochodzi do wyczerpania się możliwości terapii doustnej. Niemożność uzyskania za pomocą dotychczasowego leczenia kryterium „prawie normoglikemii” powinno stanowić sygnał do analizy przyczyn niepowodzeń terapeutycznych. Po wykluczeniu wpływu dodatkowej choroby czy ujawnieniu błędów dietetycznych, należy przyjąć, że powstał stan wtórnej niewrażliwości na leki doustne. Konieczne wówczas jest zastosowanie insulinoterapii, szczególnie u osób z cukrzycą typu 2, poniżej 70 roku życia, u których aktywnie powinien być realizowany program zapobiegania angiopatii i neuropatii cukrzycowej. U osób powyżej 70 roku życia pamiętać należy o bezwzględny unikaniu hipogli-

kemii i wynikających z tego następowych organicznych uszkodzeń mózgu. W wielu przypadkach cukrzycy występuje jednocześnie niedobór insuliny i insulinooporność, przy czym nie wiadomo, które zaburzenie powstaje wcześniej. Stanowi to wskazanie do stosowania leczenia skojarzonego, łączącego podawanie leków pobudzających wydzielanie insuliny i ograniczających insulinooporność. Zasada skojarzenia dotyczy również insuliny i leków zmniejszających insulinooporność.

Podstawową zasadą jest kojarzenie leków o odrębnych mechanizmach działania, których hipoglikemizujący wpływ może być zsumowany.

Kojarzyć można:

- pochodne sulfonylomocznika z biguanidami, akarbozą, tiazolidinedionami i insuliną
- biguanidy z pochodnymi sulfonylomocznika, akarbozą i insuliną
- akarbozę z pochodnymi sulfonylomocznika, biguanidami lub insuliną
- insuliny z pochodnymi sulfonylomocznika, biguanidami lub akarbozą

Popularna jest metoda łącznego stosowania pochodnych sulfonylomocznika (SM) z dwutygodniową intensywną insulinoterapią. Zastosowanie insuliny w ciągłym wlewie dożylnym lub w kilku iniekcjach podskórnych na dobę pozwala na przedłużenie skuteczności leczenia pochodnymi SM u około 30% pacjentów.

W przewlekłym leczeniu skojarzonym pochodnymi SM i insuliną najczęściej stosuje się małe dawki insuliny o przedłużonym działaniu (Humulin N, Insulatard) w godzinach wieczornych lub przed śniadaniem.

Zaleca się zaprzestanie leczenia pochodnymi SM w chwili wyczerpania się rezerw komórek beta, bowiem w przeciwnym wypadku dochodzi do uwalniania dużych dawek proinsuliny, co może sprzyjać rozwojowi powikłań naczyniowych.

Zdarzają się sytuacje w których podejmowana jest próba zastępowania dotychczasowej terapii insuliną pochodnymi SM. Zmiana leczenia może być skuteczna w sytuacji, gdy pacjent stosował małe dawki insuliny (do 20 j.m./dobę) przez okres nieprzekraczający 5 lat.

Błędem jest w monoterapii insuliną stosowanie jednej iniekcji preparatu.

Jedyną dopuszczalną sytuacją zastosowania jednego wstrzyknięcia insuliny jest leczenie skojarzone z lekami doustnymi.

Terapia skojarzona w cukrzycy typu 2 jest uzasadniona z następujących powodów:

- 1) działanie różnych leków na odpowiednie mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 pozwala na lepsze wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej
- 2) stosowanie leczenia skojarzonego umożliwia unikanie maksymalnych dawek leków, które zawsze niosą za sobą ryzyko większej toksyczności
- 3) w przypadku stymulatorów wydzielania insuliny, duże dawki tych preparatów powodują nasilenie wydzielania przez komórkę beta proinsuliny, już i tak w cukrzycy typu 2 wydzielanej w nadmiarze.

Proinsulina ma jak wiadomo efekt aterogeny, a więc jej hipersekrecja jest niepożądana. W terapii skojarzonej najistotniejsze jest, aby nie łączyć ze sobą leków o tym samym

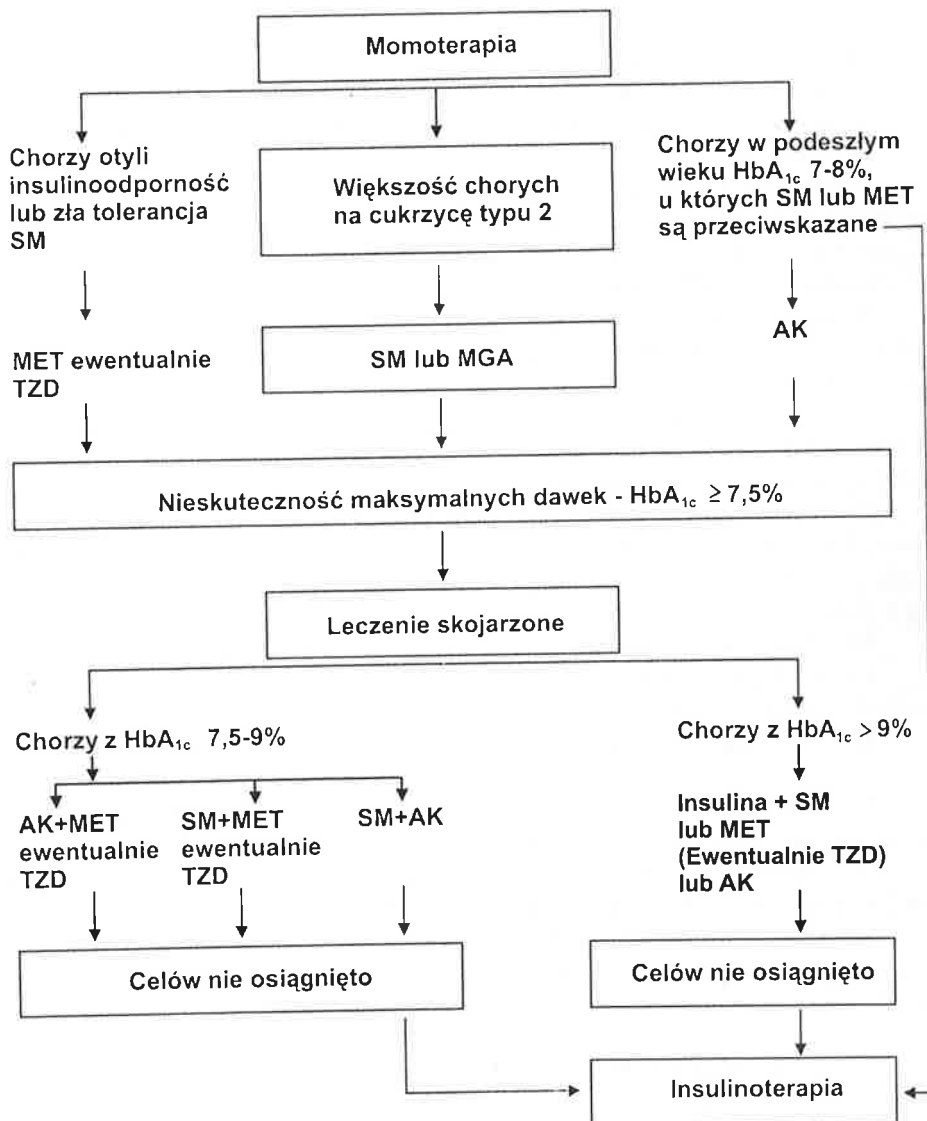
mechanizmie działania, a więc np. pochodnych sulfonilomocznika między sobą lub z glikamidami. Poza tymi wyjątkami kojarzenie leków jest możliwe przy uwzględnieniu przeciwwskazań do stosowania poszczególnych preparatów. Według EDPG (European Diabetes Policy Group) leczenie insulina i lekami doustnymi jest zalecane zwłaszcza u chorych otyłych.

Rys. 1.

Algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.

(MET - metformina, SM - pochodne sulfonilomocznika, MGA - meglitinidy, AK - akarboza, TZD - tiazolidinediony)

Wg: Tatoń J.: Postępowanie w cukrzycy typu 2 oparte na dowodach - standardy dla lekarzy, Warszawa, PZWL, 2002.

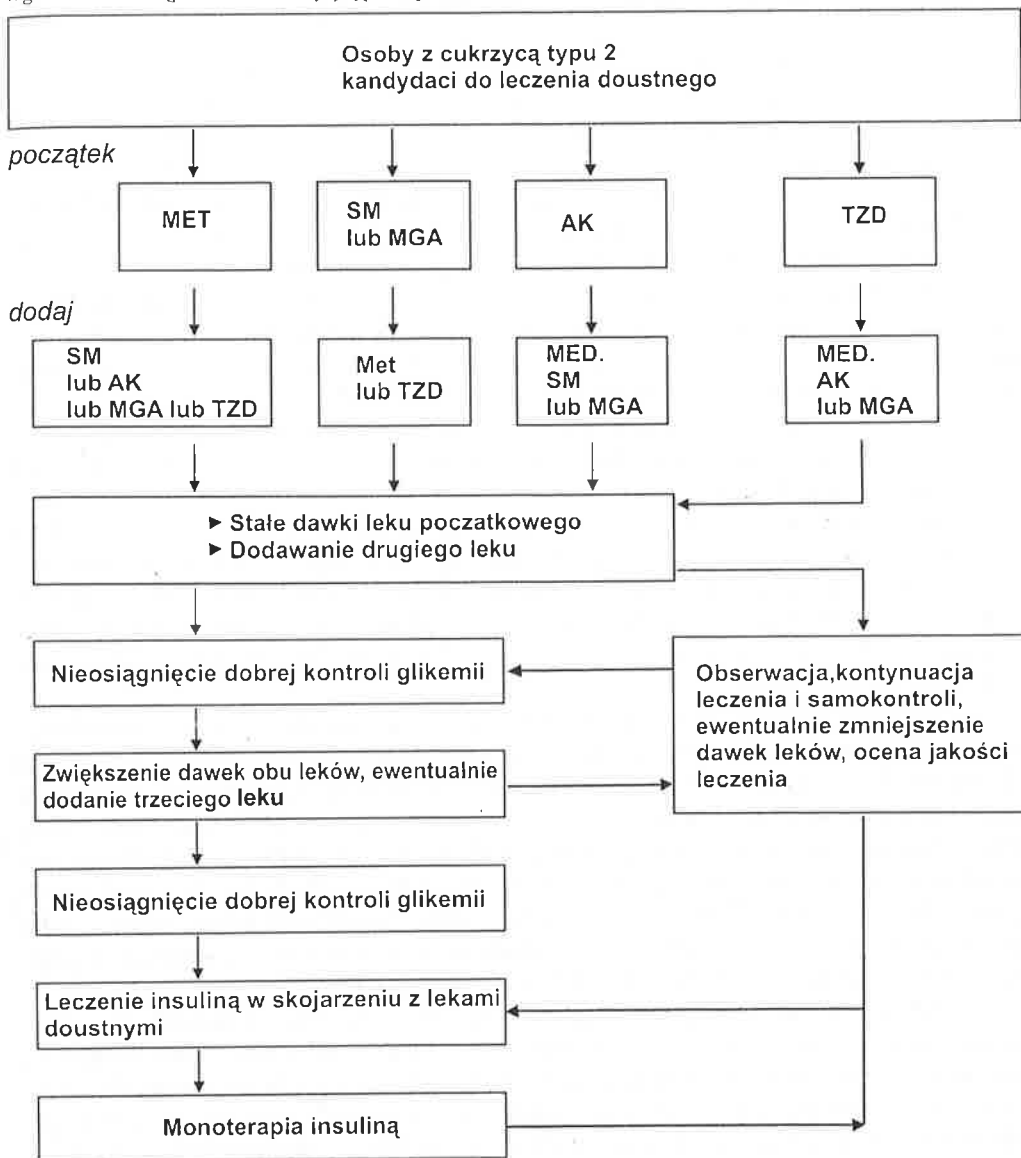


Ryc. 2.

Algorytm decyzyjny dotyczący taktyki postępowania.

(MET - metformina, SM - pochodne sulfonilomocznika, MGA - pochodne metiglinidu, AK - akarboza, TDZ - tiazolidinediony.

Wg: Tutoń J.: *Postępowanie w cukrzycy typu 2 oparte na dowodach - standardy dla lekarz*, Warszawa, PZWL, 2002.



Wskazania do leczenia cukrzycy typu 2 za pomocą różnych algorytmów insulino-terapii uległy wyraźnemu rozszerzeniu. Insulinoterapię w cukrzycy typu 2 stosuje się obecnie wcześniej, częściej i nierzadko w sposób intensywny.

Insulina wiąże się z receptorem insulinowym komórek, aktywując jednocześnie kinazę tyrozyny znajdującą się w obrębie podjednostki beta receptora. Aktywacja kinazy tyrozynowej receptora rozpoczyna kaskadę śródkomórkowych reakcji, które z kolei powodują wiele fizjologicznych, finalnych efektów takich jak:

- zahamowanie wątrobowej produkcji glukozy - średnio o 44 %
- pobudzenie poboru glukozy z krwi przez wątrobę - glikogenosynteza
- pobudzenie poboru i asymilacji glukozy przez mięśnie - średnio o 17- 80 %
- pobudzenie poboru glukozy przez adypocyty i nasilenie lipogenezy

Osobnym torem działania insuliny jest pobudzenie proliferacji komórek [4,5].

Analogi insuliny umożliwiają konstrukcję algorytmów terapii lepiej naśladujących okołodobowe, fizjologiczne zmiany sekrecji i stężenia insuliny we krwi. Ograniczają zapadalność na poinsulinową hipoglikemię oraz poinsulinową otyłość.

W leczeniu cukrzycy typu 2 stosuje się zgodnie z indywidualnymi cechami patogenetycznymi i celami leczniczymi zarówno insuliny o niezmienionej cząsteczce, jak i analogi insuliny w układzie wszystkich racjonalnych algorytmów. Coraz powszechniej sze staje się zastosowanie osobistych pomp insulinowych [6].

Takie podejście do insulinoterapii w cukrzycy typu 2 gwarantuje uzyskanie u prawie wszystkich chorych pożądaných kryteriów kontroli metabolicznej ukierunkowanych na prewencję angiopatii cukrzycowej.

Insulinoterapia w cukrzycy typu 2 może mieć charakter okresowy lub stały. Może być realizowana w leczeniu skojarzonym z lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, zmniejszającymi insulinooporność lub zwalniającymi trawienie skrobi i wchłanianie glukozy. Jak wykazały badania Yki-Jarvinen [7] w leczeniu skojarzonym można osiągnąć najlepsze wyniki przy zastosowaniu najmniejszej dawki insuliny bez jatrogennej hiperinsulinemii.

U chorych ze znacznym niedoborem insuliny zachodzi konieczność jej podawania jako wyłącznego leku hipoglikemizującego. Schematy leczenia obejmują wówczas 2,3, a niekiedy 4 wstrzyknięcia insuliny na dobę. W przeważającej grupie pacjentów z cukrzycą typu 2, zwłaszcza w wieku podeszłym, zastosowanie znajdują mieszanki insuliny. Umożliwia to redukcję liczby iniekcji do dwóch w ciągu doby. Stosowanie mieszanek stwarza jednak mniejsze szanse na dobre wyrównanie metaboliczne. Nierzadko pewną modyfikację tego leczenia stanowi zintensyfikowana insulinoterapia za pomocą dodatkowego wstrzyknięcia insuliny krótkodziałającej lub analogu w godzinach popołudniowych, dla opanowania hiperglikemii związanej z obiadem.

Analogi w cukrzycy typu 2 chętnie stosujemy u pacjentów u których występuje wtórna nieskuteczność pochodnych sulfonilomocznika, w młodszej grupie wiekowej, czynnych zawodowo, dobrze wyedukowanych. Grupa ta jest predysponowana do intensywnej insulinoterapii realizowanej analogiem, bowiem celem terapii jest prewencja powikłań późnych w warunkach dobrego wyrównania cukrzycy. Analog poprawia komfort życia umożliwiając realizację większej aktywności przez zmianę czasu podawania i liczby posiłków.

Wskazania do insulinoterapii trwałej w cukrzycy typu 2 obejmują następujące stany kliniczne:

- niedobór insuliny endogennej
- leczenie objawowe skierowane przeciwko tkankowej insulinooporności
- pierwotna niewrażliwość na pochodne sulfonilomocznika i biguanidów (chorzy bez otyłości i np. chorzy z cukrzycą typu MODY).
- wtórna niewrażliwość na pochodne sulfonilomocznika w formie zwykle przejściowo stosowanej terapii skojarzonej z tymi lekami a następnie w formie insulinoterapii stałej.
- przewlekłe powikłania cukrzycy - jest to wskazanie względne, ale np. w nefropatii z objawami postępującej niewydolności nerek często konieczne.

Wskazania do insulinoterapii okresowej w typie 2 cukrzycy obejmują stany:

- ostrego niewyrównania cukrzycy (ketoza, śpiączka hipermolarna, mleczanowa).
- okres ciąży u chorej na ten typ cukrzycy
- ostrego zakażenia
- zabiegów operacyjnych
- kortykoterapii
- zwiększonego zapotrzebowania na insulinę (ostry okres zawału serca, angioplastyka wieńcowa, choroby gorączkowe)

W insulinoterapii cukrzycy wyróżnić można kilka metod:

- konwencjonalną
- konwencjonalną - zintensyfikowaną, czyli metodę wielokrotnych wstrzyknięć
- terapię intensywną - pompy insulinowe.

Insulinoterapia konwencjonalna, to zwykle 1 lub 2 wstrzyknięcia insuliny, co łącznie z odpowiednią dietą i treningiem fizycznym, a także normalizacją masy ciała gwarantuje skuteczność terapii. Rozpoczynając insulinoterapię ustala się zapotrzebowanie podstawowe w wysokości 0,5-1,0 j.m./kg rzeczywistej masy ciała, następnie redukując dawkę np. do 0,2 j.m/kg masy ciała w okresie remisji. Tego rodzaju terapia insulinowa dotyczy chorych z niewielkim zapotrzebowaniem na insulinę - tj. do 40 j.m./dobę, czyli osób z zachowaną częściową rezerwą endogennej insuliny.

Należy unikać jednorazowych wstrzyknięć dużych dawek insuliny tj. powyżej 40 j.m.

Podczas stosowania 2 iniekcji na dobę 2/3 dawki zazwyczaj stosuje się przed śniadaniem i 1/3 przed kolacją. Taka terapię zapewniają mieszanki insulinowe złożone z insuliny krótkodziałającej oraz insuliny o pośrednim czasie działania izofanowej w różnych proporcjach stężeń insuliny krótkodziałającej od 10% -50%.

Zintensyfikowana terapia konwencjonalna lub intensywna insulinoterapia starają się nawiązać do głównych wskaźników fizjologii i metabolizmu insuliny.

Insulina w ustroju występuje w dwóch pulach:

- pierwsza tworzy podstawowe stężenie we krwi, które występuje w formie ciągłej i kształtuje charakter metabolizmu w okresach międzyposiłkowych
- druga pula to przyrosty poposiłkowe stężenia insuliny.

Po posiłku insulina w ciągu kilkunastu minut zwiększa swój poziom 3-8 razy, by

po 2-3 godzinach powrócić do poziomu podstawowego.

W leczeniu intensywnym powinno się naśladować te podstawowe funkcje, stosując tzw. metodę wytwarzania poziomu podstawowego i wydzielania reaktywnego. Pojawia się on w odpowiedzi na spożyty posiłek za pomocą odpowiednich zmian w rytmie wstrzyknień, a także w doborze preparatów insuliny. W praktyce jest to metoda wielokrotnych wstrzyknień w ciągu doby (3 - 4 lub więcej) lub ciągła podskórna infuzja insuliny za pomocą osobistych pomp insulinowych.

W idealnych warunkach trzeba dążyć do osiągnięcia „prawie normoglikemii”, tzn. takich stężeń glukozy we krwi w dobowym profilu, jakie spotyka się u ludzi zdrowych, czyli pomiędzy 4,4 - 7,8 mmol/l (80 a 140 mg/dl). Każdą dawkę insuliny ustala się indywidualnie za pomocą algorytmu w zależności od kaloryczności i odżywczego składu posiłków, kapilarnej glikemii przed posiłkiem i przewidywanych późniejszych stanów aktywności fizycznej. W programach wielokrotnych iniekcji w ciągu dnia podstawowe zapotrzebowanie na insulinę pokrywane jest przez insulinę długodziałającą, np. Ultralente, Insulatard, Humulin N z reguły stanowi ona 25-40% całkowitego zapotrzebowania na insulinę. Zwykle podawana jest ok. godz. 22.00. Pozostała porcja insuliny, tj. 60-75%, jest podawana w formie bolusów insuliny krótkodziałającej (m.in. Actrapid, Humulin R, Gensulin R) przed głównymi posiłkami w następujących proporcjach: 25-30% przed śniadaniem, 15-20% przed obiadem i 20-25% przed kolacją.

Najważniejsze wskazania do leczenia wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny w cukrzycy typu 2 to:

- duże zapotrzebowanie na insulinę
- obecność późnych powikłań, zwłaszcza typu neuropatii autonomicznej
- przygotowanie do zapłodnienia i ciąży u chorej na cukrzycę
- pojawienie się „stresu metabolicznego”, np. ostre zakażenie, uraz, zabieg operacyjny, ostry okres zawału serca
- sytuacje wymagające uniknięcia hiperglikemii np. choroba niedokrwienna serca, miażdżycza naczyń mózgowych.

Potrzeby terapeutyczne stały się podstawą do wytworzenia metodą rekombinacji DNA takich modyfikacji cząsteczki insuliny, które lepiej mogą pełnić jej funkcję. Takie farmakologiczne ukierunkowanie, insulinopodobne cząsteczki określa się mianem analogów insuliny. Stosuje się w praktyce analogi, które dzięki utrzymaniu w preparacie leczniczym formy monomerycznej bardzo szybko się wchłaniają z tkanki podskórnej. Ich przedstawicielem jest analog LisPro (Humalog, Eli Lilly) i insulinum B28 Aspart (Novorapid, Novo Nordisk). Cechują je początek wchłaniania w ciągu 5-15 minut od wstrzyknięcia, całkowite początkowe wchłanianie, okres działania 4-5 godzin. W Polsce zarejestrowano też dwufazowe mieszaniny Humalogu (faza szybka) z humalogiem krystalizującym łącznie z protaminą w stosunku izofanowym (Insulina NPL). Są to Humalog Mix 25 (25% Humalogu i 75% NPL) oraz Humalog Mix 50% (50% Humalogu i 50% NPL).

Szybkie analogi insuliny w układzie z mieszanek analogowymi (np. mieszanka analogowa (50) przed śniadaniem, analog szybki przed obiadem i analog szybki przed pierwszą kolacją i mieszanka analogowa (25) przed drugą kolacją) są postępem w insulinoterapii. Wstrzyknięcie można podać na początku posiłku. Zmniejsza się częstość hi-

perglikemii i ryzyko poinsulinowego przybierania masy ciała, można także zliberalizować tryb życia.

Oferuje się także analogi insuliny bezszczytowe o znacznie wydłużonym czasie wchłaniania i przedłużonym działaniu (do 30 godzin), jak. np. insulina Glargine (Lantus). Mogą one służyć do wytwarzania podstawowego stężenia insuliny.

Z uwagi na istotnie mniejsze ryzyko polekowego przyrostu masy ciała oraz hipoglikemii przy stosowaniu analogów insuliny (Humalog, Novorapid) w porównaniu z insuliną - w cukrzycy typu 2 są one wskazane zwłaszcza u chorych ze znaczną insulinoopornością. Wyróżniamy dwa aspekty wskazań do wdrożenia leczenia analogiem insuliny w sytuacji progresji powikłań:

- 1) zmiana konwencjonalnej lub intensywnej insulinoterapii na analogi celem zahamowania progresji powikłań w warunkach dobrego wyrównania cukrzycy
- 2) wdrożenie intensywnej terapii analogiem nawet przy uzyskaniu wyrównania na lekach doustnych u chorych z progresją powikłań celem zmniejszenia insulinooporności, wątrobowej glikoneogenezy, supresji lipolizy.

Analogi insuliny w przeciwieństwie do tradycyjnych insulin poprzez krótki czas działania ułatwiają redukcję masy ciała i zmniejszają zapotrzebowanie na insulinę. Korzystny wpływ metaboliczny samych analogów insuliny jest dodatkowo zwiększony w terapii skojarzonej poprzez połączenie z lekami poprawiającymi obwodowe działanie insuliny. Wskazany korzystny wpływ na masę ciała, pośrednio na ciśnienie tętnicze oraz profil lipidowy stwarza ochronne działanie przeciwmiażdżycowe.

Wielokrotne podawanie insuliny wymaga stosowania wstrzykiwacza (pena) zaopatrzonego w fiolki z insuliną (cartridge) o objętości 150-300 j.m. insuliny w 1 ml.

Przykładem intensywnej insulinoterapii są osobiste pompy insulinowe - nadające się dla ściśle określonej grupy chorych. Pompa infuzyjna przeznaczona do ciągłego podskórnego podawania insuliny działa w układzie tzw. „otwartej pętli”. Podaje ona insulinę według programu, który wprowadza do komputera pompy każdego dnia sam chory, po uprzednim przeszkoleniu przez lekarza. Nie ma bezpośredniego sprzężenia z wartością glikemii. Podczas leczenia pompami używa się krótko działającego preparatu insuliny. Stężenie podstawowe stanowi 40% dobowego zapotrzebowania na insulinę osiąganego jest przy podawaniu jej z szybkością 0,12-0,15 j.m/kg masy ciała na godzinę. Pozostałe 60% insuliny podawane jest w formie bolusów przedposiłkowych. W praktyce do leczenia pompami kwalifikuje się chorych, u których wyrównanie cukrzycy metodami zintensyfikowanymi jest niemożliwe, stosujących samokontrolę, wysoko motywowanych do tego typu leczenia.

Do niekorzystnych działań insulinoterapii należy:

- przybywanie na wadze
- ryzyko hipoglikemii
- ryzyko hiperinsulinemii
- retencja sodu i wody w ustroju
- proliferacja i stymulacja mitozy komórkowej, co wiąże się ze zwiększoną predyspozycją do rozwoju chorób nowotworowych.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że hiperglikemia w cukrzycy typu 2 jest bardzo często tylko fragmentem większego zespołu skojarzonych zaburzeń, jak: otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie stężenia cholesterolu LDL i obniżenie HDL, hipertriglicerydemia i stłuszczenie wątroby, aktywacja układu prozakrzepowego i upośledzenie fibrynolizy, aktywacja procesów zapalno - zwyrodnieniowych, zespoły nasilonej miażdżycy tętnic. Z tego względu leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloskładnikowe [4,8,9] i obejmuje osiągnięcie „prawie” normoglikemii i normoglikacji, normoinsulinemii i fizjologicznej wrażliwości tkanek na insulinę, normolipidemii, normalizacji składników krzepliwości i fibrynolizy, eliminacji stresu oksydacyjnego i wskaźników oksydacji, normourykemii, a także normalizacji ciśnienia tętniczego krwi.

Adres autora:
dr med. Dorota Bednarska-Chabowska
Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
ul. Poniatowskiego 2, 50-326 Wrocław

Piśmiennictwo

1. Tatoń J.: „Farmakologiczne leczenie cukrzycy typu 2 - podejście oparte na dowodach” Medycyna Metaboliczna, tom VI, 3/2002, str.12.
2. Campbell R. K., White J. R.: Medications for the Treatment of Diabetes American Diabetes Association, Alexandria, Virginia 2000.
3. White J.R.: The pharmacological reduction of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Diabetes, 1998, 16; 58-67.
4. Tatoń J., Czech A.: Diabetologia t.I. i t. II., Warszawa 2001.
5. Genuth S.: Insulin use in NIDDM, Diabetes Care 1990, 13; 1240- 64.
6. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2001, Diabetes Care 2001, Supl. 1, 24; S 1-S 133.
7. Yki-Jarvinen H.: Combination Therapies with insulin in type 2 diabetes. Diabetes 2001, 24, 758.
8. Drzewoski J.: Cukrzyca typu 2 wybrane zagadnienia, Alfa Medica Press, Bielsko-Biała, 2001.
9. Czech A.: Postępy farmakoterapii cukrzycy; Pol. Arch. Med. Wewn., 2001; Pamiętnik XXXIV Zjazdu TIP; 287-93.
10. Tatoń J.: Postępowanie w cukrzycy typu 2 oparte na dowodach - standardy dla lekarzy. Warszawa, PZWL, 2002.

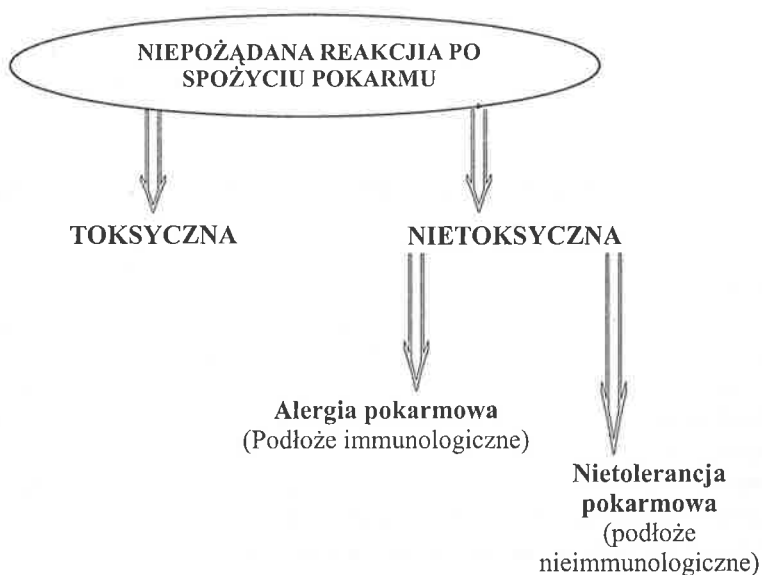
Alergia pokarmowa - przyczyny i skutki

Rozwijający się intensywnie na całym świecie przemysł spożywczy, rolnictwo, transport i handel sprawiają, że następują znaczące zmiany w sposobie odżywiania się społeczeństw. Pojawiają się, także w naszym kraju nowe, mało znane gatunki roślin, spożywa się powszechnie warzywa i owoce, stosuje się przyprawy z innych stref klimatycznych, które jeszcze kilkanaście lat temu były mało znane i trudnodostępne. Uprawiane od lat gatunki roślin zastępowane są nowymi, wydajniejszymi, o lepszych walorach odżywczych. Zmienił się także zasadniczo model hodowli zwierząt, a szczególnie metody ich karmienia. Powszechny jest dostęp do żywności przetwarzanej technologicznie, wygodnej do przygotowywania posiłków, o długich okresach przydatności do spożycia. Cechy te uzyskiwane są przez dodatek różnorodnych substancji chemicznych, dopuszczonych do stosowania w produkcji żywności po to, aby ułatwić proces produkcji, poprawić jej walory smakowe i zapachowe lub bezpieczeństwo mikrobiologiczne. Za tak intensywnymi zmianami w składzie produktów żywnościowych spożywanych codziennie nie zawsze nadąża organizm człowieka i często pokarm jest czynnikiem wyzwalającym określone schorzenia i ich objawy. Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) zaleciła już w roku 1995, aby nadwrażliwość i dolegliwości różnego rodzaju obserwowane u wielu ludzi po spożyciu niektórych produktów spożywczych klasyfikować jako niepożądaną reakcję na pokarmy. W tej grupie dolegliwości wyróżnia się: niepożądane reakcje o charakterze toksycznym i nietoksycznym. Do nietoksycznych reakcji na pokarm zakwalifikowano alergię pokarmową i nietolerancję pokarmową (1,2).

Alergia pokarmowa jest więc zespołem objawów klinicznych (narządowych i układowych) występujących w wyniku nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej organizmu zawsze po spożyciu pokarmu (-ów) lub substancji do nich dodanych. Nietolerancja pokarmowa jest natomiast niepożądaną reakcją na pokarm, która ma podłoże nieimmunologiczne. Często jej przyczyną jest zanik aktywności enzymu lub enzymów uczestniczących w przemianie określonych składników odżywczych i nieodżywczych pokarmów, np.: nietolerancja glutenu, nietolerancja laktozy (2,3,4). Tak więc alergia pokarmowa jest konsekwencją zaburzeń mechanizmów immunologicznych, a nietolerancja pokarmowa jest najczęściej rezultatem wrodzonych lub nabytych zaburzeń enzymatycznych w jelicie cienkim.

W powstawaniu reakcji alergicznej istotne znaczenie ma wytwarzanie nadmiernej ilości przeciwciał w odpowiedzi na kontakt z antygenem (alergenem). Antygenami mogą być czynniki natury żywej np.: bakterie, roztocza lub nieożywione takie jak: białka pokarmów. Organizm rozpoznaje je jako substancje obce, które wywołują nieprawidłową reakcję odpornościową (2,3).

Ryc. 1. Niepożądane reakcje organizmu na spożywane produkty żywnościowe



W ostatnich 20 latach obserwuje się wzrost częstości występowania wszystkich przypadków alergii, w tym także alergii pokarmowej, ale rzeczywista liczba zachorowań nie jest znana. Ocenia się, że na alergię pokarmową na świecie cierpi 1,4 - 2% populacji dorosłych, częściej kobiety i 5-8% populacji dzieci (3,4).

Przyczyny wzrostu częstości występowania alergii pokarmowej są złożone i można je podzielić na takie, które modulują odpowiedź immunologiczną organizmu i takie, które są związane z nowoczesnymi technologiami przetwarzania żywności. Do grupy czynników wpływających na powstawanie alergii pokarmowej u dorosłych poprzez wpływ na funkcje układu odpornościowego zaliczane są:

- zmiana wzajemnego stosunku limfocytów Th1/Th2 i przesunięcie w kierunku fenotypu atopowego Th2 w wyniku zmniejszenia zapadalności na choroby infekcyjne, przebycia chorób osłabiających odpowiedź układu odpornościowego, skażenia środowiska,
- zmiana flory bakteryjnej przewodu pokarmowego - błędy w odżywianiu, przewlekłe schorzenia jelit,
- zmiana nawyków żywieniowych - powszechne spożywanie pokarmów potencjalnie alergizujących (orzechy, cytrusy, itp.) (2).

Czynniki predysponujące do rozwoju alergii, które są związane ze składem żywności wynikają najczęściej z konieczności stosowania w procesie produkcyjnym dodatków substancji chemicznych, np.: konserwantów, barwników, przeciwutleniaczy i wielu innych. Wszystkie substancje dopuszczone jako dodatki do żywności zostały przebadane także w kierunku alergenicznego, ale przy nadwrażliwości organizmu mogą one być potencjalnymi alergenami. Żywność niestety nie jest także wolna od zanieczyszczeń. Z tej grupy związków istotne znaczenie w prowokacji alergii mają zanieczyszczenia biologiczne,

takie jak: pleśnie i toksyczne wydzieliny pleśni - mikotosyny, pozostałości metali, leków weterynaryjnych (5). Modyfikacje genetyczne żywności i produkty roślinne GMO nie mają jeszcze istotnego znaczenia w patogenezie alergii, ale nieliczne informacje o wykreowaniu roślin, które okazały się silnymi alergenami budzą niepokój epidemiologów. Dotychczas stwierdzono, tylko dwa przypadki roślin transgenicznych, które wycofano z uprawy po sygnałach o ich alergenicności dla człowieka. Była to odmiana soi, w której poprawiono skład aminokwasowy poprzez wbudowanie w genom tej rośliny genu pochodzącego z orzechów brazylijskich i drugi opisany przypadek to ziarno kukurydzy odmiany StarLink odpornej na insekty, z wbudowanym genem pochodzącym z bakterii (*Bacillus thuringiensis* subspecies) kodującym syntezę białka toksycznego dla owadów (6).

U dzieci czynniki potencjalnego ryzyka rozwoju alergii są następujące:

- genetyczna predyspozycja do alergii (występowanie chorób genetycznych w rodzinie, reakcje alergiczne IgE zależne, zaburzony stosunek Th1/Th2,
- ekspozycja na alergeny pokarmowe (karmienie sztuczne od urodzenia, wczesne wprowadzanie pokarmów stałych, sposób żywienia matki w okresie ciąży i karmienia)
- siła alergenowa białek pokarmowych (białka różnych produktów, glikoproteiny),
- czas i wielkość ekspozycji na alergen (narażenie na alergen już w okresie płodowym),
- wchłanianie wielkocząsteczkowych alergenów (nasilone u wcześniaków i noworodków w wyniku procesów zapalnych jelit),
- brak karmienia piersią (niedobory kwasu gamma - linolenowego), ukryta ekspresja (dokarmianie mieszankami mlecznymi, produkty alergenne; jaja, soja, orzechy, dodane do innych),
- niespecyficzna stymulacja środowiskowa (bierne palenie, alergeny wziewne, infekcje przewodu pokarmowego) (3,7).

Najsilniejszymi alergenami pokarmowymi zarówno dla dzieci jak i dorosłych są białka i glikoproteiny zawarte w produktach spożywczych pochodzenia roślinnego i zwierzęcego o ciężarze cząsteczkowym od 5-50kDa. W glikoproteinach i białkach zawarte są alergeny tzw. epitopy, które są fragmentem łańcuchów polipeptydowych o charakterystycznej sekwencji aminokwasów o strukturze pierwszo lub trzecio i czwartorzędowej. Jedna cząsteczka alergenu może zawierać kilka epitopów (8,9). Produkty żywnościowe i składniki pokarmów wywołujące alergię pokarmową przedstawiono w tab. 1.

Tabela.1. Produkty żywnościowe i składniki pokarmów wywołujące alergię pokarmową (2,8)

Substancje alergenne	Produkty
Białka zwierzęce	Jaja, mleko, mięso zwierząt rzeźnych, drób, ryby
Białka roślinne	Produkty zbożowe, soja, orzechy, owoce
Duża zawartość histaminy	Świeże: wołowina, cielęcina, wątróbka, skorupiaki, łosoś, tuńczyk, pomidory, szpinak Konservowane: suche kiełbasy, sery fermentowane, kiszona kapusta

Pobudzające wyzwalanie histaminy endogennej	Pomidory, truskawki, czekolada, kakao, jaja, ryby
Duża zawartość tyraminy, serotoniny i tyminy	Warzywa, owoce
Duża zawartość substancji biologicznie czynnych: kofeiny i teobrominy	Mocna kawa, mocna herbata
Substancje nasilające przepuszczalność błony śluzowej	Alkohol, kofeina
Substancje chemiczne dodawane do żywności lub stanowiące jej zanieczyszczenia	Konserwanty (siarczyny, benzoesany), przeciwutleniacze (estry kwasu galusowego), substancje wzmacniające smak - glutaminiany, mikotoksyny (aflatoksyny), lateks

Alergolodzy coraz częściej mają do czynienia z pacjentami cierpiącymi na alergię krzyżową. Jest to jednocześnie uczulenie na alergeny pokarmowe i alergeny o podobnym składzie innego, nie pokarmowego pochodzenia i tak przy alergii wywołanej pyłkami leszczyny lub olchy występuje także alergia na jabłka, inne owoce i orzechy (2,10). Przykłady alergii krzyżowych zestawiono w tab.2.

Tabela.2 Alergeny wywołujące alergię krzyżową (2)

Alergeny wziewne	Alergeny pokarmowe reagujące krzyżowo
Pyłki traw	Kiełki, przetwory z pszenicy, żyta, jęczmienia, kukurydzy, pomidory, marchew, seler, groch, soja, buraki, jabłka, orzechy, brzoskwinie, śliwki, wiśnie, kiwi
Pyłki brzozy	Jabłka, śliwki, wiśnie, brzoskwinie, orzechy laskowe, nasiona strączkowych, seler, marchew
Pyłki chwastów - ambrozja	Seler, marchew, ogórki, melony, dynie, sałata, rumianek, koper, orzechy laskowe, pistacjowe, miód, olej słonecznikowy, piwo, melon, banan
Pyłki drzew, traw, chwastów	Seler, marchew, ziemniaki, groch, melon, śliwki, pietruszka, jabłka, orzechy, słonecznik, sezam
Roztocza	Ślimaki, krewetki
Pierze	Żółtko i białko jaj, mięso wszystkich gatunków drobiu
Lateks	Gryka, orzechy ziemne, banany, awokado kiwi, melon

W wieku niemowlęcym najsilniejszymi alergenami są białka mleka krowiego: kazeina, α -laktoglobulina i β -laktoglobulina. Reakcje krzyżowe występują z mlekiem innych zwierząt kopytnych. Kazeina jest białkiem opornym na działanie enzymów i obróbkę cieplną i jej właściwości antygenowe są bardzo trwałe. Z uwagi na to najlepszym pokarmem w żywieniu noworodków i niemowląt jest mleko matki. W preparatach mlekozastępczych, stosowanych w sztucznym żywieniu niemowląt mleko krowie poddawane jest jednocześnie obróbce termicznej i hydrolizie enzymatycznej, ale nie daje to gwarancji całkowitego zaniku właściwości alergizujących (3, 7).

Objawy alergii pokarmowej są bardzo zróżnicowane i indywidualne. Mogą dotyczyć zmian o różnym charakterze i nasileniu w obrębie: przewodu pokarmowego, skóry, układu oddechowego. Przy dużym nasileniu alergii może wystąpić wstrząs anafilaktyczny, może ujawnić się zespół złego wchłaniania co w konsekwencji prowadzi do niedoborów pokarmowych (7).

W leczeniu alergii pokarmowej postępowaniem z wyboru w każdym przypadku dobrze zdiagnozowanej choroby jest dieta eliminacyjna. Polega ona na czasowym lub stałym zaprzestaniu spożywania tych produktów i potraw, które wywołują dolegliwości chorobowe. W zależności od diagnozy i stanu klinicznego chorego wycofuje się z jego diety jedną grupę produktów np.: mleko i przetwory mleczne lub kilka grup produktów jednocześnie np.: jaja, cytrusy, orzechy, ryby, czekolada. Stosowanie takiej diety prowadzi do wyciszenia reakcji alergicznej, zmniejszenia przepuszczalności błony śluzowej dla dużych cząsteczek białka, poprawy procesów trawienia i wchłaniania i nabycia tolerancji na pokarmy wywołujące alergię (4). Przy braku skuteczności diety eliminacyjnej oraz w alergiach o ciężkim i gwałtownym przebiegu konieczne jest włączenie odpowiedniego leczenia farmakologicznego.

We współczesnej diagnostyce alergii dąży się do dokładnego zidentyfikowania alergenów co pozwala zastosować dietę, z której eliminuje się wszystkie produkty zawierające określony alergen. Ważne jest jednak aby zarówno dieta pozbawiona alergenów jak i produktów wywołujących alergię zapewniła choremu odpowiednią podaż energii i wszystkich składników odżywczych. Wycofane z niej produkty i potrawy muszą być pod względem wartości odżywczej i energetycznej zrównoważone środkami spożywczymi specjalnego medycznego przeznaczenia mlekozastępczymi i innymi przydatnymi w żywieniu chorych na alergię pokarmową. Dostępnych jest obecnie w aptekach i w handlu wiele preparatów hipoalergiczných, mlekozastępczych, o różnym składzie (modyfikowane białka mleka, białko soi) i stopniu hydrolizy białka (peptydy, aminokwasy), które mogą być wykorzystane w żywieniu dzieci i mogą także wspomagać dietę dorosłych cierpiących na alergię. W tab. 3 zestawiono przykłady takich preparatów dostępnych na rynku.

Tabela. 3. Przydatność przemysłowych preparatów hipoalergiczných w zależności od nasilenia alergii

Rodzaj białka	Produkty	Przy zagrożeniu alergią (grupa ryzyka)	Alergia o średnim nasileniu	Alergia o ciężkim przebiegu
Hydrolizaty o niewielkim stopniu hydrolizy (peptony)	Bebiko HA 1 i 2, Humana HA, Nan HA 1 i 2	+	±	-

Hydrolizaty kazeiny	Nutramigen, Progestimil MCT	+	+	+
Hydrolizaty białek serwatkowych	Bebilon pepti 1 i 2, Bebilon pepti MCT, Alfare	+	+	-
Aminokwasy	Bebilon amino, Neocate	-	-	+
Sojowe	Prosobee 1i 2, Bebilon sojowy 1i 2, Bebiko sojowe G, R, GR, Humana SL, Isomil	-	±	-

Leczenie farmakologiczne w alergii pokarmowej, co należy podkreślić, jest elementem wspomagającym prawidłowe postępowanie dietetyczne. W terapii znajdują zastosowanie następujące grupy leków:

- przeciwhistaminowe starej (klemastyna, prometazyna, hydroksyzyna) i nowej generacji (loratydyna, cetyryzyna, astemizol, dimetinden)
- przeciwhistaminowe /przeciw alergiczne (ketitofen)
- przeciw alergiczne kromony (kromoglikan sodowy Intal, Nalcrom),
- sterydy do inhalacji, na skórę, doustne.

Przy skłonnościach do wstrząsu anafilaktycznego pacjenci muszą być zaopatrzeni w preparaty adreanaliny do samodzielnych wstrzyknięć (Fastjekt, EPIPEN, Anakit, Anaguard) oraz leki przeciwhistaminowe (9).

Zmniejszenie ilości zachorowań, szczególnie wśród noworodków i małych dzieci na alergię pokarmową jest trudne ale możliwe. Wielu naukowców i klinicystów uważa, że można to osiągnąć przez przestrzeganie kilku zasad ważnych w żywieniu matki i niemowląt. W prewencji tej choroby poleca się:

- wyłączenie w trzecim trymestrze ciąży i w okresie laktacji z diety matki silnych alergenów: mleka, jaj, cytrusów,
- karmienie niemowląt co najmniej do 6 miesiąca życia wyłącznie mlekiem matki,
- wprowadzanie nowych pokarmów w diecie niemowlęcia w kilkudniowych odstępach,
- wprowadzanie do diety dziecka takich produktów jak: mleko krowie, potrawy mączne i cytrusy pod koniec 1 roku życia,
- wprowadzanie do diety dziecka takich produktów jak: jaja, ryby, orzechy, po ukończeniu 2 roku życia (7).

W zapobieganiu alergii pokarmowej istotna jest także dokładna informacja producentów o składzie produktów, ponieważ pozwala ona wyeliminować z diety alergeny ukryte w złożonej recepturze produktów spożywczych przetwarzanych technologicznie. Równie ważna dla cierpiących na alergię jest informacja o recepturze potraw w stołów-

kach i restauracjach, ponieważ spożywanie posiłków poza domem jest częstą przyczyną wystąpienia reakcji alergicznej.

Piśmiennictwo

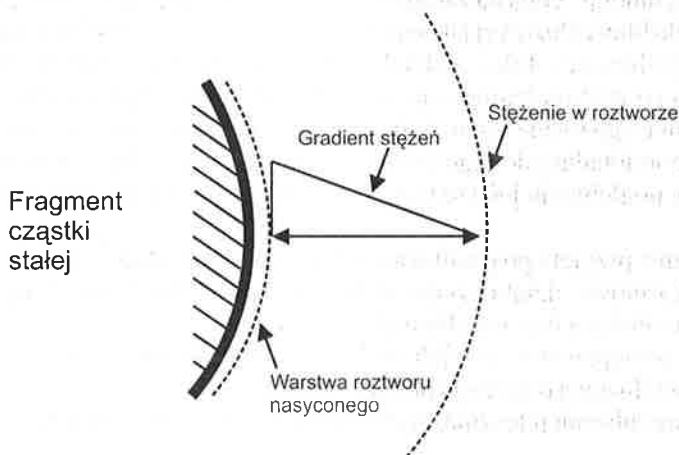
1. Wasilewska J., Cudowska B., Kaczmarowski M.: Trudności diagnostyczne u dzieci z nadwrażliwością pokarmową, *Alergia* 2001;4(11):18-34.
2. Alergia pokarmowa - Informacja dla lekarzy, info@alergia-pokarmowa.med.pl
3. Bochenek A.: Alergia pokarmowa, *Nowa Medycyna* 1999;10: 1-7
4. Jarosz M., Dzieniszewski J.: Alergie pokarmowe. Wyd. Lek. PZWL 2004, Warszawa.
5. Grajewski J., Twarużek M.: Zdrowotne aspekty oddziaływania grzybów pleśniowych i mikotoksyn, *Alergia* 2004; 3(21): 45-49.
6. Hałat Z.: Alergeny organizmów genetycznie zmodyfikowanych. *Alergia* 2004; 3(21): 19-26.
7. Kaczmarowski M.: Alergie i nietolerancje pokarmowe, Sanmedia 1993, Warszawa.
8. Wróblewska B., Wielka ósemka alergenów, *Alergia* 2002; 4(15):19-29.
9. Fahrenholz J., Simon R.: Alergia pokarmowa, *Medycyna po dyplomie* 2003;12: 81-86.
10. Cudowska B., Kaczmarowski M.: Alergiczne reakcje krzyżowe - aspekty kliniczne i diagnostyczne, *Alergia* 2003; 2(17): 41-45.

Wpływ ochronny postaci leku przed działaniem drażniącym substancji leczniczej na błony śluzowe przewodu pokarmowego

We wskazaniach dotyczących przyjmowania stałych postaci leku na drodze doustnej przez połykanie znajduje się zalecenie przyjmowania leku po posiłku lub w czasie jego trwania. Ma to między innymi na celu zapobieganie działaniu drażniącemu substancji leczniczej na błonę śluzową przewodu pokarmowego. Wiele leków nie wywołujących takiego działania niepożądanego ale przyjętych niezgodnie ze wskazaniem na pusty żołądek może wywołać taki efekt. Może to być spowodowane dużym stężeniem rozpuszczającej się substancji leczniczej na małej powierzchni błony śluzowej. Wiele substancji leczniczych charakteryzuje się w większym lub mniejszym stopniu działaniem drażniącym związanym z ich budową chemiczną. Nie stosowanie się w tym wypadku do wyżej wymienionych zaleceń może w znaczny sposób spotęgować ten niepożądany efekt.

Po podaniu stałego leku w postaci tabletki lub kapsułki na drodze doustnej przez połykanie następuje ich rozpad do granulatu a następnie do składników proszkowych. Sproszkowane substancje ulegają rozproszeniu w treści przewodu pokarmowego. Substancja lecznicza ulega rozpuszczaniu w sokach trawiennych. Wokół rozpuszczających się cząstek tworzy się warstwa dyfuzyjna będąca roztworem nasyconym rozpuszczanej substancji leczniczej. Powstawanie warstwy dyfuzyjnej przedstawia ryc. 1.

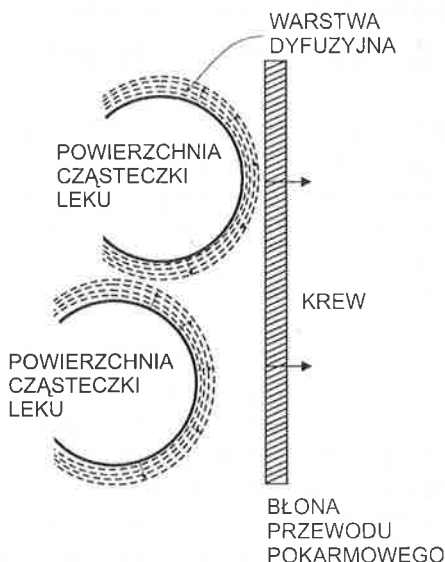
Ryc. 1. Fragment rozpuszczanej cząstki ciała stałego z zaznaczoną warstwą dyfuzyjną.



Warstwa dyfuzyjna przylega bezpośrednio do powierzchni cząstki ciała stałego. Wraz z odległością od jej powierzchni ulega ona rozcieńczeniu, w wyniku tego w warstwie dyfuzyjnej tworzy się gradient stężenia.

Spośród rozproszonych cząstek część z nich może przylegać do błony śluzowej, w takim wypadku warstwa dyfuzyjna tych cząstek ma z nią bezpośredni kontakt. Schematycznie przedstawia to ryc. 2.

Ryc. 2. Bezpośrednie oddziaływanie warstwy dyfuzyjnej wokół cząstki rozpuszczanej przylegającej do błony śluzowej przewodu pokarmowego.



Roztwór w warstwie dyfuzyjnej jest nasycony lub bliski nasycenia, wykazuje on wysokie ciśnienie osmotyczne. Do roztworu o wyższym ciśnieniu osmotycznym niż otaczające środowisko dyfunduje woda na zasadzie osmozy. W przypadku cząstek przylegających bezpośrednio do błony śluzowej jak to przedstawia ryc. 2. woda ta pochodzi ze śluzu lub komórek błony śluzowej. Takie oddziaływanie sproszkowanej substancji leczniczej na błonę śluzową przewodu pokarmowego może powodować jej podrażnienie. Intensywność działania drażniącego rośnie równolegle do stężenia substancji leczniczej w warstwie dyfuzyjnej, proporcjonalnie do jego ciśnienia osmotycznego. Działanie drażniące może dodatkowo ulec pogłębieniu jeśli to wynika z budowy chemicznej substancji leczniczej.

Gdy lek zostanie przyjęty po posiłku następuje jego rozproszenie w treści wypełniającej przewód pokarmowy, dzięki czemu mniejsza liczba cząstek substancji leczniczej uzyskuje bezpośredni kontakt z jego błoną śluzową.

Jednak przez postępowanie na tej drodze nie da się całkowicie uniknąć drażniącego działania na błonę śluzową przewodu pokarmowego.

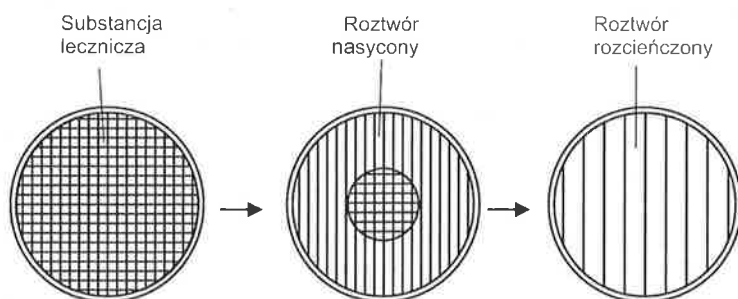
Rozpuszczanie substancji leczniczej z tabletek klasycznych względnie kapsułek

przebiega z określoną szybkością aż do jej całkowitego przejścia do roztworu. W wyniku wchłaniania proces ten zwykle pokrywa się z wystąpieniem maksymalnego stężenia leku we krwi. Już w żołądku lub w dwunastnicy pojawia się roztwór o maksymalnym stężeniu substancji leczniczej z podanej dawki leku. W zależności od właściwości samej substancji leczniczej również może pojawić się objaw działania drażniącego.

Jedną z metod łagodzenia drażniącego działania błony śluzowej przewodu pokarmowego uzyskano przez zastosowanie peletek jako nośników substancji leczniczej.

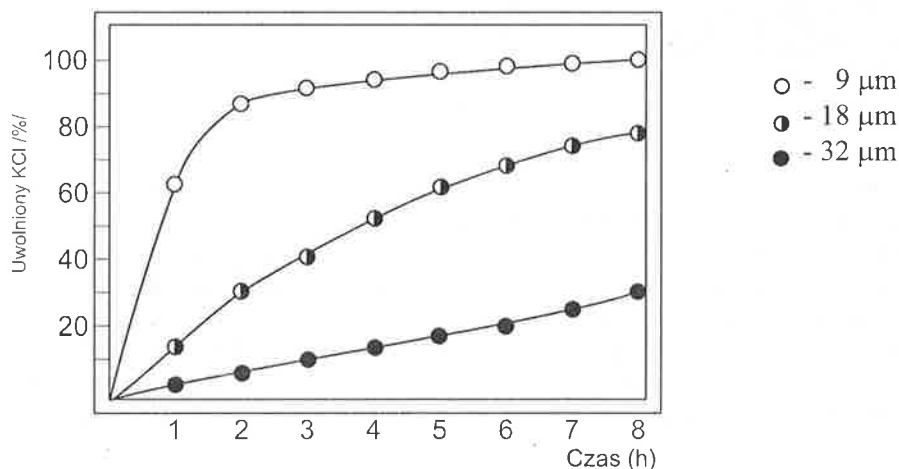
Podstawowym celem stosowania peletek jest jednak uzyskanie w warunkach *in vitro* kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej z tej postaci leku co pozwala na uzyskanie w warunkach *in vivo* przedłużonego jego działania. Aby ten cel osiągnąć stosuje się powlekane peletki polimerowymi powłoczkami z substancji błonotwórczych.

Ryc. 3. Mechanizm rozpuszczania rdzenia i uwalniania substancji leczniczej z peletek powlekanych.



Po zażyciu preparatu leczniczego zawierającego powlekane peletki woda z przewodu pokarmowego dyfunduje przez powłoczkę do ich rdzenia, w dyfundującej wodzie następuje rozpuszczanie zawartej w niej substancji leczniczej ryc. 3. We wnętrzu peletki powstaje roztwór substancji leczniczej o stężeniu bliskim nasycenia. Rozpuszczona substancja lecznicza dyfunduje z peletki do światła przewodu pokarmowego.

Ryc. 4. Szybkość uwalniania chlorku potasowego w zależności od grubości powłoczki polimerowej pokrywającej peletki.



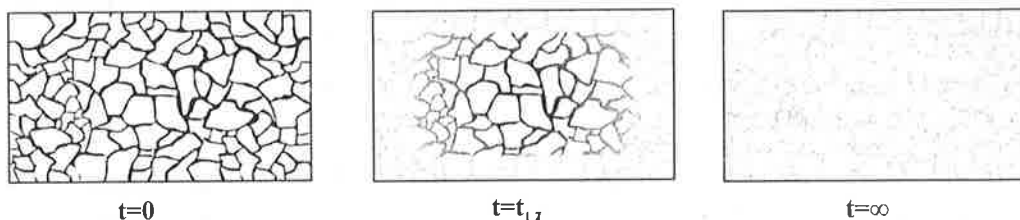
Z ryc. 4 wynika, że szybkość uwalniania chlorku potasowego z peletek zależy od grubości pokrywającej je błony polimerowej. Wraz ze wzrostem grubości powłoczki szybkość uwalniania maleje a przebiega szybciej z peletek o cieńszych powłoczkach. Powłoczka wokół peletek stwarza opór dyfuzyjny dyfundującej substancji leczniczej. W związku z tym wokół peletek kształtuje się niższe stężenie uwolnionej substancji leczniczej niż nasyconego roztworu wewnątrz peletek. Czyli odmiennie niż w przypadku roztworu w warstwie dyfuzyjnej wokół rozpuszczanej cząstki substancji leczniczej ryc. 1 i 2. W przypadku zbliżenia się peletki do błony śluzowej przewodu pokarmowego ewentualne oddziaływanie drażniące substancji leczniczej będzie wielokrotnie łagodniejsze. Roztwór wewnątrz peletek nie ma kontaktu z błoną śluzową przewodu pokarmowego, mimo bezpośredniego przylegania do niej, gdyż jest on oddzielony od niej powłóczką polimerową.

Uwolnienie dawki leczniczej z peletek jest poza tym rozłożone w czasie co wynika z procesu kontrolowanego uwalniania. Proces ten odbywa się nie tylko w żołądku ale również w dwunastnicy i jelicie cienkim. Dawka leku uwalnia się stopniowo a jej roztwór jest rozłożony na dużej powierzchni przewodu pokarmowego.

Równomierne kontrolowane uwalnianie z peletek pozwoliło, poza przedłużonym działaniem, na ochronę błony śluzowej przewodu pokarmowego przed drażniącym działaniem substancji leczniczej lub na znaczące złagodzenie tego niekorzystnego działania.

Oslaniające działanie peletek można ilościowo porównać z uwalnianiem ze szkieletowych tabletek matrycowych uwalniających substancję leczniczą przez wymywanie z kanalików lub przez dyfuzję z matrycy. Proces takiego uwalniania przedstawiono schematycznie na ryc. 5.

Ryc. 5. Mechanizm uwalniania substancji leczniczej ze szkieletowej tabletki matrycowej na drodze dyfuzji przez kanaliki.



W odróżnieniu od uwalniania substancji leczniczej z tabletki klasycznej proces ten z tabletki matrycowej przebiega w przybliżeniu ze stałą szybkością ze stałej powierzchni. Podstawowym celem stosowania tabletek matrycowych jest uzyskanie przedłużonego działania substancji leczniczej dzięki jej kontrolowanemu uwalnianiu. Wokół tabletki matrycowej nie tworzy się jednak warstwa dyfuzyjna z gradientem stężeń substancji leczniczej. Jej roztwór nasycony występuje w kanalikach tabletki. Na zewnątrz kanalików wypływa już roztwór rozcieńczony. Uwalnianie z tej grupy tabletek jest rozłożone w czasie, odbywa się poza żołądkiem na dalszych odcinkach przewodu pokarmowego.

Praktycznie trwa aż do momentu wskazania przyjęcia kolejnej tabletki. W związku z tym stężenie rozpuszczonej dawki substancji leczniczej w przewodzie pokarmowym jest niższe niż w przypadku tabletki klasycznej. Stosowanie tabletek matrycowych w znacznym stopniu łagodzi działanie drażniące substancji leczniczej. Tabletki matrycowe stwarzają jednak pewną niedogodność, tabletka może przylgnąć do błony śluzowej przewodu pokarmowego. W tym momencie może się pojawić działanie drażniące szczególnie w przypadku substancji leczniczych, których ta właściwość wynika z ich budowy chemicznej. Z punktu widzenia statystycznego wystąpienie takiego przypadku jest jednak rzadkością.

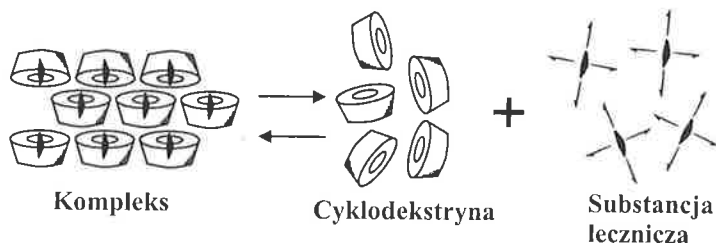
Ciekawe może być porównanie łagodzącego działania drażniącego pod wpływem peletek oraz tabletek matrycowych.

Przykładowo tabletka matrycowa o średnicy 10 mm i wysokości 5 mm ma powierzchnię 314 mm^2 oraz objętość 785 mm^3 . Objętość takiej tabletki odpowiada objętości 187 peletek o średnicy 2 mm. Peletki o tej średnicy mają łączną powierzchnię około 2350 mm^2 . Sporządzając z tej samej objętości masy tabletkowej peletki o średnicy 1 mm otrzymamy około 1500 peletek o powierzchni dyfuzji około 4710 mm^2 . Wynika z tego, że przy uwalnianiu dawki leku na jednostkę czasu zapewniającą terapeutyczny poziom leku w krwi tworzy się wokół kolejnych rozmiarów peletek stężenie substancji leczniczej odpowiednio 7,5 razy oraz 15 razy mniejsze niż wokół tabletki matrycowej o tej samej objętości. Również ewentualne działanie drażniące będzie tyłokrotnie łagodniejsze w przypadku stosowania peletek o wyżej podanych rozmiarach niż z tabletek matrycowych o tej samej objętości.

W przypadku peletek można procesem łagodzącym działanie drażniące sterować. W razie potrzeby można produkować peletki o mniejszych rozmiarach mających większą powierzchnię właściwą, o ile na to pozwalają możliwości technologiczne.

Skuteczny mechanizm osłony błony śluzowej przewodu pokarmowego uzyskano również przez wprowadzenie do technologii postaci leku β -cyklodekstryny. β -cyklodekstryna jest cyklicznym wielocukrem zbudowanym z 7 cząsteczek glukozy. Wewnątrz pierścienia β -cyklodekstryny istnieje wolna przestrzeń o właściwościach lipofilowych, do której może się zaadsorbować substancja lecznicza. Tworzy się w ten sposób kompleks inkluzyjny substancji leczniczej z β -cyklodekstryną. Kompleks ten podlega prawu działania mas. W wyniku dysocjacji kompleksu ustala się stan równowagi stężeń między kompleksem a wolną substancją leczniczą. Zależność tę przedstawiono na ryc. 6.

Ryc. 6. Stan równowagi kompleksu inkluzyjnego β -cyklodekstryny z wolną substancją leczniczą.



Z przedstawionego schematu na ryc. 6. widać, że dawka substancji leczniczej jest podzielona pomiędzy kompleks i wolną substancję leczniczą. Substancja lecznicza związana w postaci kompleksu stanowi jej rezerwuuar co pozwala wykorzystywać cyklodekstryny do uzyskiwania przedłużonego działania substancji leczniczej. Część dawki leku związana w postaci kompleksu z cyklodekstryną jest pod względem farmakologicznym nieaktywna jak również nie wykazuje oddziaływania na błonę śluzową przewodu pokarmowego. Aktywne działanie farmakologiczne wykazuje jedynie część dawki substancji leczniczej będącej w stanie równowagi z kompleksem. Jej ewentualne działanie drażniące błonę śluzową przewodu pokarmowego jest więc znacznie złagodzone. Pod względem ilościowym działanie drażniące jest w tym wypadku obniżone o część dawki leku związanej w postaci kompleksu z β -cyklodekstryną.

W przypadku substancji leczniczych działających drażniąco na błonę śluzową żołądka stosuje się powlekanie tabletek lub kapsulek powłóczkami nierozpuszczalnymi w kwaśnym środowisku soku żołądkowego. Stosuje się do tego celu ftalan acetylocelulozy, karboksymetylocelulozę, Eudragit S[®] oraz Eudragit L[®]. Polimery te mają w swej cząsteczce wolne grupy karboksylowe. Pod wpływem kwaśnego odczynu soku żołądkowego zostaje cofnięta dysocjacja grup karboksylowych, a cząsteczka polimeru przyjmuje właściwości lipofilowe, jest wtedy niezwilżalna wodą. Chroni ona tabletkę przed wnikaniem wody zapobiegając jej rozpadowi.

Po przejściu tabletki do prawie obojętnego środowiska dwunastnicy grupy karboksylowe tych polimerów ulegają dysocjacji. Ich molekuly przyjmują właściwości hydrofilowe, są wtedy zwilżalne i przepuszczalne dla wody. Woda wnika do tabletki powlekanej powodując jej rozpad do granulatu i dalej składników wyjściowych. Rozpuszczanie substancji leczniczej następuje w dwunastnicy i górnym odcinku jelita cienkiego. Chroni to błonę śluzową żołądka przed podrażnieniem. Stosowanie tego typu tabletek powlekanych ma oprócz unikania działania drażniącego błonę śluzową żołądka również ochronę substancji leczniczej przed rozkładem pod wpływem kwaśnego środowiska tego odcinka przewodu pokarmowego.

Ochrona błony śluzowej przewodu pokarmowego przed drażniącym działaniem leku staje się coraz istotniejsza ze względu wprowadzanie do lecznictwa nowych substancji czynnych wykazujących niejednokrotnie drażniące działanie. Z przytoczonych przykładów wynika, że niektóre postacie leku spełniają te wymagania. Jednak ta ich właściwość nie jest zwykle akcentowana w stosunku do głównego kierunku działania jakim jest uzyskiwanie przedłużonego działania leku.

Informacje farmaceutyczne w ogólnych i specjalistycznych bazach danych, serwisach typu „open access”, portalach www

Zasoby dostępne w wersji elektronicznej za pośrednictwem sieci to niezliczona ilość stron internetowych, mniej lub bardziej dostępnych dla standardowych wyszukiwarek i o różnym stopniu przydatności. Poruszanie się w tym gąszczu informacji wymaga pewnej wiedzy i umiejętności, a wynik zależny jest od potrzeb i rozeznania szukającego. Z punktu widzenia naukowej informacji medycznej najważniejsze elektroniczne źródła informacji to profesjonalne bazy bibliograficzno-abstraktowe lub pełnotekstowe, faktograficzne bazy danych, dane rejestrowe, serwisy czasopism elektronicznych, publikacje dostępne w wersji elektronicznej, biblioteki on-line, specjalistyczne serwisy internetowe, fora i grupy dyskusyjne. Dzięki rozwojowi technologii i odpowiednim narzędziom informatycznym granice między tymi grupami informacji zacierają się, a przemieszczanie się pomiędzy nimi jest praktycznie niezauważalne dla użytkownika.

Część opisywanych źródeł dostępnych jest bezpośrednio w Internecie w wolnym dostępie. Aby do nich dotrzeć trzeba znać wyszukiwarki (popularne, naukowe, multiwyszukiwarki), katalogi internetowe, katalogi biblioteczne, archiwa sieciowe, repozytoria typu Open Access, orientować się w zasobach i nazwach najważniejszych profesjonalnych serwisów.

Do wielu fachowych źródeł dostęp jest licencjonowany, a głównymi dostawcami tych informacji są biblioteki specjalistyczne lub ośrodki informacji naukowej. Komercyjne źródła informacji naukowej tworzone przez znane wydawnictwa naukowe (Elsevier, Springer, ISI, Blackwell, Wiley, LWW i inne) dostarczają informacji aktualnej, zweryfikowanej, fachowej, kompletnej i obiektywnej. Serwisy udostępniane są zazwyczaj z serwerów specjalistycznych firm, tzw. agregatorów (np. EBSCO, Proquest, Ovid), które tworzą odpowiednie oprogramowanie bazy i jednolity interfejs. Dostęp do takich zasobów mają tylko zarejestrowani użytkownicy.

Przy rosnącej liczbie zasobów drukowanych i elektronicznych, znajomość źródeł informacji i narzędzi do ich przeszukiwania jest niezbędnie potrzebna zarówno pracownikom naukowo-dydaktycznym, jak i pracownikom służby zdrowia.

Bazy bibliograficzno-abstraktowe

- Medline

Jest największą bazą literatury medycznej, tworzoną przez National Library of

Medicine USA. Indeksuje ponad 4.600 wyselekcjonowanych tytułów czasopism naukowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (biologii, biofizyki, chemii, nauk o środowisku) publikowanych w USA i 70 innych krajach. 80% materiałów publikowanych jest w języku angielskim. Bibliografia Medline indeksuje również tytuły polskie, takie jak np.: *Acta Poloniae Pharmaceutica*, *Polish Journal of Pharmacology*, *Journal of Applied Genetics*, *Journal of Physiology and Pharmacology*, *Acta Biochimica Polonica*, *Polski Mercuriusz Lekarski*, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* i inne. W latach 2005-2006 w bazie zostało zarejestrowanych ponad 7 500 publikacji z wydawnictw polskich, w tym ponad 4 700 opublikowanych w języku polskim (131 prac z afiliacją: Wrocław Medical University).

Aktualnie baza obejmuje ponad 13 milionów rekordów. W bibliografii zamieszczane są również abstrakty artykułów, które dopiero ukażą się drukiem. Zamieszczane są w tzw. PreMedline.

Medline dostępny jest w wielu interfejsach, w zależności od platformy, na jakiej jest posadowiona baza: Ovid, PubMed, EBSCO, Proquest. Różnorodność interfejsów i narzędzi wyszukiwawczych umożliwia użytkownikowi wybór najbardziej odpowiedniego sposobu komunikowania się z systemem. Interfejs bazy zazwyczaj jest w języku angielskim. Na niektórych platformach, jak EBSCOhost czy Proquest, możliwa jest zamiana języka angielskiego na polski, niemiecki, francuski, hiszpański lub rosyjski. Platforma Proquest umożliwia również automatyczne, maszynowe przetłumaczenie dokumentu na wybrany przez czytelnika język, np. niemiecki, rosyjski, francuski, koreański, itd. Niestety nie ma w wyborze języka polskiego.

Posadowienie kilku baz na jednej platformie umożliwia jednocześnie przeszukiwanie np. bazy Medline, Embase czy Evidence Based Medicine Reviews, z wykluczeniem dublujących się rekordów, co bardzo ułatwia i skraca proces wyszukiwania.

Wyposażenie bazy w oprogramowania linkujące typu LinkSolver, Link Source pozwala na szybki dostęp do pełnego tekstu artykułu, katalogów centralnych i zasobów internetowych.

Przykładowe bezpłatne dostęp do bazy Medline:

- › PubMed - www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/,
- › Medscape, Medline, Drug Reference - <http://www.medscape.com/home> (wymaga bezpłatnej indywidualnej rejestracji).
- › Medline Plus - <http://medlineplus.gov/>
- Embase - Excerpta Medica Database (wyd. Elsevier)

Baza bibliograficzno-abstraktowa obejmująca swoim zasięgiem nauki medyczne, biomedyczne i obszerny dział piśmiennictwa z zakresu farmacji, farmakologii, toksykologii, medycyny klinicznej i eksperymentalnej, inżynierii biomedycznej. Jest elektronicznym odpowiednikiem wielosekcyjnej, drukowanej bibliografii medycznej Excerpta Medica. Indeksuje ok. 3.500 tytułów ze strefy amerykańskiej i europejskiej, w tym także niektóre czasopisma polskie z zakresu farmacji (m.in. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, *Drug Research*, *Acta Poloniae Toxicologica* (1999-2002), *Polish Journal of Pharmacology*, *Journal of Physiology and Pharmacology*).

dziną nauki i ilością cytowań.

Baza Scopus zawiera także szereg możliwości zindywidualizowania wyszukiwań, np. poprzez założenie własnego profilu i alertu: „Search Alert” i „Document Citation Alert”.

Jedną z bardziej interesujących funkcji dostępnych w bazie jest „Scopus Citation Tracker”. Ta nowa opcja (pojawiła się w 2006 r., a indeksy cytowań dostępne są od 1996 r.) pozwala na analizę cytowań publikacji konkretnego autora lub tytułu czasopisma.

- International Pharmaceutical Abstracts (IPA)

Jest to baza wydawana przez Thomson Scientific Inc. i American Society of Health - System Pharmacists. Zawiera informacje z ponad 750 czasopism farmaceutycznych, medycznych i chemicznych, poczynając od 1970 r. Obejmuje taką tematykę, jak: farmacja, farmakokinetyka, chemia kosmetyczna, systemy dostaw nowych leków, odpowiedzialność farmaceuty, problemy prawne, etyczne i wiele innych.

- CancerLit

Baza tworzona i wydawana przez National Cancer Institute w USA. Adresowana jest do lekarzy, farmaceutów i pacjentów. Zawiera ok. 2 milionów cytowań z ponad 4 tysięcy czasopism naukowych, materiałów zjazdowych, monografii. Są to opisy bibliograficzne prac z dziedziny onkologii, zawierających informacje dotyczące czynników ryzyka, genetyki, terapii, efektów ubocznych terapii onkologicznej, badań klinicznych, terapii doświadczalnej i profilaktyki nowotworów.

- Polska Bibliografia Lekarska (PBL)

Polska Bibliografia Lekarska tworzona jest w Zakładzie Naukowej Informacji Medycznej Głównej Biblioteki Lekarskiej. Rejestruje polską literaturę naukową i kliniczną z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych oraz literaturę popularną z zakresu oświaty zdrowotnej. Bibliografia obejmuje piśmiennictwo od 1979 roku. Indeksuje artykuły z ok. 270 tytułów polskich czasopism medycznych oraz prace polskich autorów opublikowane w czasopismach zagranicznych (dostępnych w GBL). Baza zawiera również informacje o monografiach, pracach doktorskich i habilitacyjnych będących w zbiorach GBL. Od 1991 r. rekordy bibliograficzne zostały wzbogacone o abstrakty w języku polskim i angielskim. Interfejs bazy umożliwia wyszukiwanie poprzez autora, hasło, tytuł, słowa z tytułu lub abstraktu, rok wydania i poprzez indeksy.

Bazy i serwisy pełnotekstowe

- EBM Reviews

Pełnotekstowe przeglądy typu „evidence based medicine”, meta analizy, protokoły kliniczne podające przyjęte standardy diagnostyki i leczenia dla określonych chorób i w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjenta, płci, itd. W skład serwisu wchodzi bazy: The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, The Cochrane Central Register of Controlled

Trials, The Cochrane Database of Methodology Reviews, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database.

Od 1 stycznia 2007 r., dzięki inicjatywie Ministerstwa Zdrowia oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych, możliwy jest bezpłatny, nieograniczony dostęp do bazy The Cochrane Library za pośrednictwem uzyskanego przy rejestracji loginu i hasła.

Aby zarejestrować się w serwisie należy zalogować się na stronę:

<http://www.aotm.gov.pl>, wybrać link Cochrane Library i wypełnić formularz rejestracyjny.

• Clinical Pharmacology (MedPharm)

Baza zawiera aktualne, zwięzłe i istotne pod względem klinicznym, monografie o lekach, informacje na temat działań, wskazań, interakcji, farmakokinetyki i działań niepożądanych leków oraz informacje na temat produktów ziołowych, odżywek i suplementów żywieniowych. Wyposażona jest w funkcje przeszukiwania wg różnych kryteriów. Rekordy poświęcone edukacji pacjentów zawierają informacje na temat sposobów zażywania leków, dawkowania, łączenia z innymi lekami. Rekordy edukacyjne są tworzone w dwóch językach angielskim i hiszpańskim.

EBSCO Research Databases

Search Advanced Search Virtual Search Choose Database Select another EBSCO service

Results for: ibuprofen AND Subset: Patient Education English

Find: in Search Clear

and in

and in

in Clinical Pharmacology

Limiters set

All Results: 1-10 of 10 Page: 1

Narrow Results by Subject

[Ibuprofen](#)

[Migraine Monograph Pain](#)

[Advil](#)

[Rufen](#)

[Advil Migraine](#)

[Provet](#)

[Motrin](#)

[Excedrin IB](#)

[Nuprin](#)

[Pain Case Fever Drops](#)

1. [Difenhydramine, ibuprofen oral caplets](#)
Source: Clinical Pharmacology
Generic Name: Difenhydramine, ibuprofen
Brand Name: Advil PM
Subset: Patient Education English
Accession Number: 00000236
Copyright: Clinical Pharmacology Copyright© 2004 Gold Standard Multimedia www.gsm.com
[HTML Full Text](#)
2. [Hydrocodone, ibuprofen tablets](#)
Source: Clinical Pharmacology
Generic Name: Hydrocodone, ibuprofen
Brand Name: Vicoprofen®, Reprexain™
Subset: Patient Education English
Accession Number: 000000027
Copyright: Clinical Pharmacology Copyright© 2004 Gold Standard Multimedia www.gsm.com
[HTML Full Text](#)

• European Pharmacopoeia

Wydawana pod auspicjami European Pharmacopoeia Commission, publikuje obowiązujące europejskie standardy (tzw. monografie) dla różnego typu substancji wchodzących w skład leków, szczepionek i innych produktów stosowanych w medycynie i weterynarii.

- MedicinesComplete (Pharmaceutical Press)

Farmakologiczna baza danych, w której skład wchodzi: Martindale: The Complete Drug Reference, Stockley's Drug Interactions, Stockley's Interactions Alerts, Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Herbal Medicines, Dietary Supplements oraz Pharmaceutical Excipients, British National Formulary, British National Formulary for Children. Umożliwia zdobycie szybkiej informacji o lekach, lekach weterynaryjnych, środkach kontrastowych, substancjach trujących, dietach uzupełniających, fitoterapii. British National Formulary oferuje zalecenia terapeutyczne na podstawie Evidence Based Medicine. Stockley's Drug Interactions zawiera ponad 2.500 monografii na temat interakcji leków. Stockley's Interaction Alerts umożliwia symultaniczne sprawdzanie potencjalnych interakcji.



Home Print Help Preferences Log in

Welcome

[About us](#)
[What's new?](#)
[Products](#)
[News](#)
[FAQ](#)
[Feedback](#)
[Contact us](#)
[Downloads](#)
[Technical Requirements](#)
[Links](#)

Welcome to MedicinesComplete

MedicinesComplete provides online access to some of the world's leading drug and healthcare references.

You are logged in from Akademia Medyczna we Wrocławiu.

Subscribed publications



Clarke's
Analysis of
Drugs and
Poisons



Dietary
Supplements



Herbal
Medicines



Martindale:
The Complete
Drug
Reference



MoReC
Bullfins



Pharmaceutical
Excipients



Stockley's
Drug
Interactions

New visitors

[Prices](#)
[Trials](#)
[Subscribe](#)

Subscribers

[Log in](#)
[My account](#)
[Support](#)

Other publications available



AHFS Drug
Information



BNF for
Children



British
National
Formulary



Rules &
Guidance for
Pharmaceutical
Manufacturers
& Distributors



Stockley's
Interaction
Alerts

- Bazy danych MICROMEDEX (Health Care Series)

- › DRUGDEX®

Baza adresowana jest do farmaceutów, lekarzy, ośrodków informacji o lekach. Bogate źródło informacji o lekach z uwzględnieniem farmakokinetyki, interakcji leków, dawkowania, zastosowania klinicznego. Portal zawiera niezależne, zweryfikowane dane największych centrów i ośrodków farmakologicznych.

- › DRUG-REAX®

Zawiera informacje na temat występujących interakcji leków, oddziaływań poszczególnych składników leku, skutków ubocznych oraz indeks nazw leków.

- › POISINDEX®

Baza adresowana jest do ośrodków toksykologicznych. Identyfikuje składniki produk-

tów przemysłowych, biologicznych i farmaceutycznych. Określa zakresy toksyczności produktów i postępowanie terapeutyczne.

› EMERGINDEX®

Protokoły postępowania doraźnego i opieki intensywnej w nagłych wypadkach.

- Serwis Future Drugs - Future Medicine

Serwis czasopism przeznaczony dla pracowników naukowych i pracowników służby zdrowia. Future Drugs jest źródłem wiedzy o nowych osiągnięciach terapeutycznych i diagnostycznych. Przykładowe tytuły dostępne w serwisie, to: Export Review of Anti-cancer Therapy, Export Review of Anti-infective Therapy, Export Review of Vaccines, Pharmacogenomics, Future Oncology.

Future Medicine to informacje z zakresu najnowszych osiągnięć medycyny ery pogonomowej, farmakogenetyki, farmakogenomiki, personalizowania leków, nano-medycyny, biomarkerów w medycynie, inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej.

Wybrane serwisy czasopism elektronicznych (e-journals)

- Science Direct on Site (Elsevier)

Pełne teksty ponad 2.000 tytułów czasopism z zakresu nauk medycznych, przyrodniczych, chemii, fizyki, matematyki i innych, w tym ok. 100 tytułów z dziedziny farmacji, farmakologii i toksykologii, takich wydawców jak: Elsevier, Academic Press, Saunders, Mosby, udostępniane w formie bazy danych Science Direct on Site. Istnieje możliwość wyszukiwania w obrębie wybranej dziedziny nauki. Baza uaktualniana jest codziennie.

- SpringerLink

Baza zawiera ok. 1.100 tytułów czasopism z zakresu nauk matematyczno-przyrodniczych, medycyny, ochrony środowiska i techniki, w tym ok. 300 tytułów z dziedziny medycyny grupy wydawniczej Springer-Verlag i Kluwer. Indeksowane tytuły z zakresu farmacji to m.in.: Pharmaceutical Research, Pharmaceutical Chemistry Journal, Review of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Archives of Toxicology. Aktualizacja bazy następuje codziennie.

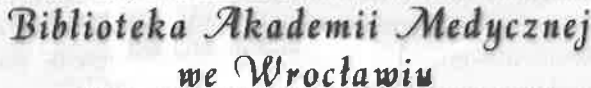
- Blackwell STM (Science, Technology, Medicine)

W bazie znajduje się ok. 420 tytułów czasopism wydawnictwa Blackwell Publishing z zakresu medycyny, farmacji, pielęgniarstwa i nauk o zdrowiu. Serwis umożliwia podstawowe i zaawansowane wyszukiwanie oraz zakładanie własnych profili i alertów. Przykładowe tytuły z zakresu farmakologii: Acta Pharmacologica Sinica, Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, British Journal of Clinical Pharmacology.

LWW

50 tytułów wydawnictwa Lippincott, Williams and Wilkins, dostępnych przez serwis Your Journals@Ovid. Wśród nich są m.in.: Pharmacogenetics & Genomics, Journal of Cardiovascular Pharmacology oraz Journal of Clinical Psychopharmacology. Interfejs wyszukiwawczy taki, jak we wszystkich bazach na platformie Ovid Technologies.

Powyższe serwisy czasopism oraz kilka innych (EbscoHost Research Databases, Proquest Medical Library) dostępne są w Bibliotece Akademii Medycznej we Wrocławiu. Informacja o nich znajduje się w katalogu czasopism elektronicznych A-to-Z (e-journals). Lista A-to-Z jest narzędziem zarządzającym wszystkimi czasopismami elektronicznymi, umożliwia prosty i bezpośredni dostęp do szukanych pełnotekstowych tytułów, daje możliwość przeszukiwania katalogu według tytułu, słowa kluczowego, ISSN, wydawcy.




Indeks
Tytuły
Dziedziny
Szukaj
Informacja

[Zmień kryteria wyszukiwania](#)

Znajdź Szukaj Wyszukiwanie zaawansowane

Tytuły zawierające "pharmacology": 47

Lista strony: 1. "Alimentary Pharmacology & Ther" to "Journal of Ocular Pharmacology" strona: [dalej](#) 1 2

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Academic Search Premier 1998 do aktualnego (Embargo: 1 year)

Blackwell Publishing STM Collection (Blackwell Synergy) 1987 do aktualnego

Health Source: Nursing/Academic Edition 1998 do aktualnego (Embargo: 1 year)

ISSN 0269-2813 Internetowy ISSN 1365-2036

Wydawca Blackwell Publishing Limited

Annual review of pharmacology and toxicology

Academic Search Premier 1997 - 2005

ProQuest Medical Library 1997 - 2005

ProQuest Nursing & Allied Health Source 1997 - 2005

ISSN 0362-1642 Internetowy ISSN 1545-4304

Wydawca Annual Reviews

Dziedzina Sciences -- Pharmacology

Bezpłatne zasoby informacyjne dostępne w Internecie

◀ Biomed Central - <http://www.biomedcentral.com/>

Baza ponad 170 recenzowanych czasopism biomedycznych, oferowanych bezpośrednio od wydawcy, z repozytoriów typu Open Access. Tytuły z zakresu farmacji: BMC Clinical Pharmacology, BMC Pharmacology, Current Opinion in Investigational Drugs (bez pełnych tekstów), Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy, BMC Biochemistry, BMC Genomics, Journal of Nanobiotechnology i inne.

◀ DOAJ - Directory of Open Access Journals - <http://www.doaj.org>

Udostępnia zbiór 2.400 tytułów czasopism publikowanych przez rozmaite wydawnictwa uczelniane, towarzystwa naukowe, firmy wydawnicze (w tym z zakresu nauk medycznych, technicznych i ścisłych). Aktualnie 723 tytuły można przeszukiwać na poziomie artykułów. Pozostałe wykazują tylko spisy treści. W zasobach DOAJ znajdują się również

tytuły z dziedziny farmacji: Biological and Pharmaceutical Bulletin, Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Pharmacognosy Magazine, Pharmacy Practice, U.S. Pharmacist.

◀ PubMed Central - <http://www.pubmedcentral.nih.gov>

Archiwum czasopism biomedycznych tworzone przez National Institutes of Health w USA. Pełne teksty dostępne są na bieżąco lub z kilkumiesięcznym embargiem.

◀ <http://www.freemedicaljournals.com>

Zawiera ok. 1.350 tytułów czasopism medycznych oraz ok. 600 książek.

◀ <http://www.medical-journals.com>

◀ Electronic Journals University Library of Regensburg

<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/dfaj>

Baza elektronicznych czasopism z różnych dziedzin nauki, w tym również z medycyny, tworzona w Bibliotece Uniwersyteckiej w Regensburgu. Tytuły w wolnym dostępie są oznaczone zielonym kółkiem.

◀ High Wire Press - <http://highwire.stanford.edu/>

Repozytorium ok. 1.300 tytułów czasopism (4 tys. artykułów), w tym ok. 1.500 w bezpłatnym dostępie.

Polskie serwisy i portale farmaceutyczne

• Polski Portal Farmaceutyczny - <http://www.pharmacja.pl>

Zawiera szereg odsyłaczy typu: Kącik Aptekarza, Farmacja w Polsce, Aptekarski Serwis Informacyjny, Farmaceutyczna Książka Adresowa, Serwis Recepturowy, a także tzw. Codzienną prasówkę dla Aptek, serwis ogłoszeniowy dla branży farmaceutycznej oraz serwis umożliwiający założenie poczty e-mailowej.

• Lekrama - <http://www.karnet.waw.pl/>

Zawiera rejestr produktów, producentów i dostawców, wykazy produktów aktualnie wprowadzonych na rynek farmaceutyczny.

• PharmaNet - <http://www.pharmanet.com.pl/>

Medyczny serwis informacyjny i forum dyskusyjne dla lekarzy i farmaceutów. Wymaga rejestracji. Zawiera aktualne doniesienia, bieżące informacje medyczne, kalendarium spotkań i konferencji, nowości wydawnicze, wykazy leków.

• Ministerstwo Zdrowia - <http://bil.aptek.pl/index.html>

Baza Informacji o Lekach Refundowanych, dedykowana lekarzom, farmaceutom, pacjentom. Informacje podzielone są na klasy: Jestem pacjentem, Jestem Lekarzem, Jestem Farmaceutą. Wykazy można przeszukiwać wg określonych warunków. Dane zamieszczone w bazie są aktualizowane w cyklu dobowym.

• Portal Farmaceutyczno-Medyczny - <http://www.pfm.pl/u235/navi/6553>

Bogata baza kierowana do farmaceutów, lekarzy, pacjentów. Zawiera trzy odrębne portale zawierające informacje z zakresu diagnostyki i leczenia, informacji o lekach, kalendarium konferencji, wykazy placówek kształceniowych. W portalu są również dostępne artykuły i opracowania naukowe. Aby korzystać z wszystkich opcji portalu należy

zarejestrować się.

- Informator Farmaceutyczny - <http://www.lek.info.pl>

Zagraniczne portale farmaceutyczne

- ◁ AAPS Pharmaceutica - <http://www.aapspharmaceutica.com>
- ◁ The Association of the British Pharmaceutical Industry -
- <http://www.abpi.org.uk>
- ◁ PharmWeb - <http://www.pharmweb.net>
- ◁ Drugtopics.com - <http://www.drugtopics.com/drugtopics/>
- ◁ Pharmaceutical Online - <http://www.pharmaceuticalonline.com>
- ◁ Pharmaceutical Technology - <http://www.pharmtech.com/pharmtech>
- ◁ Pharmacy Times - <http://pharmacytimes.com>
- ◁ Pharmapages PJB - <http://www.pjbpubs.com>
- ◁ PhRMA - <http://www.phrma.org>
- ◁ U.S. Pharmacist - <http://www.uspharmacist.com>

Internetowe wyszukiwarki naukowe

Przy przeszukiwaniu zasobów internetowych warto posługiwać się wyszukiwarkami naukowymi typu:

- ◁ Scirus - <http://www.scirus.com>

Umożliwia dostęp do ponad 300 milionów stron internetowych, w tym odnośników do witryn naukowych, uczelnianych, artykułów i opisów patentowych.

- ◁ Google scholar - <http://scholar.google.com>

Wersja beta popularnej wyszukiwarki Google. Daje dostęp do artykułów, prac naukowych i repozytoriów typu Open Access.

- ◁ SearchEdu.com - <http://www.searchedu.com>

Przeszukuje strony edukacyjne, dostępne w Internecie encyklopedie i słowniki, książki on-line.

- ◁ SciSeek - <http://www.sciseek.com>

Przegląda strony z zakresu chemii, inżynierii, matematyki, fizyki, nauk o ziemi, biologii, itp.

Należy pamiętać, że wyszukiwarki popularne, takie jak Google czy Alta Vista, nie mają dostępu do tzw. „głębokiego Internetu”, nie docierają do komercyjnych baz bibliograficznych i czasopism elektronicznych wymagających subskrypcji czy repozytoriów typu Open Access. Niewidoczne są dla nich katalogi biblioteczne, bibliografie pracowników naukowych uczelni, publikacje komercyjnych wydawnictw, strony wyłączone z indeksacji przez ich autorów. Witryny internetowe indeksowane automatycznie nie są weryfikowane pod względem jakości, aktualności, wiarygodności czy kompletności. W wyniku wyszukiwań otrzymujemy bardzo dużą ilość odpowiedzi, ale nie zawsze relevantnych do postawionego zapytania.

Leczenie przewlekłego zapalenia trzustki

Przewlekłe zapalenie trzustki /pzt/ jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się postępującym zanikiem elementów gruczołowych trzustki z towarzyszącym włóknieniem. W konsekwencji dochodzi do niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej tego narządu /1/.

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza powoduje upośledzenie trawienia i wchłaniania podstawowych składników pokarmowych, co doprowadza do wyniszczenia pacjenta. Niewydolność wewnątrzwydzielnicza manifestuje się pod postacią tzw. cukrzycy trzustkowej. Częstość występowania pzt ocenia się na 30-57 przypadków na 100 tys. mieszkańców, przy rocznej zapadalności ok. 5-10 przypadków na 100 tys. mieszkańców /2/.

Obserwowany na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat postęp w zakresie badań obrazujących przyczynił się do poprawy możliwości diagnostycznych w rozpoznawaniu pzt. Do powszechnie stosowanych metod obrazujących zalicza się ultrasonografię /usg/, tomografię komputerową /TK/, cholangiopankreatografię rezonansu magnetycznego /MRCP/, wsteczną endoskopową cholangio pankreatografię /ERCP/. Badania te dostarczają szeregu istotnych informacji na temat struktury, wielkości, występowania zwapnień i zmian ogniskowych w zakresie trzustki, morfologii przewodu Wirsunga /3/. Usg wykorzystuje się też do wykonywania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej przy użyciu atraumatycznych igieł o średnicy zewnętrznej < 1 mm. Uzyskany w trakcie biopsji materiał może być oceniany przez cytologa, co ma szczególne znaczenie w przypadku różnicowania zmian zapalnych i nowotworowych trzustki /4/.

Rezygnujemy obecnie z wykonywania skomplikowanych technicznie testów czynnościowych na rzecz testów pośrednich oceniających zewnątrzwydzielniczą funkcję trzustki. Szczególnie przydatne jest tu oznaczanie stężenia chymotrypsyny i elastazy-1 w stolcu /5/.

Biorąc pod uwagę czynniki ryzyka wyróżnia się następujące postacie pzt/6/:

- alkoholowe
- zaporowe
- idiopatyczne
- autoimmunologiczne
- tropikalne
- wrodzone

Najczęstszą przyczyną pzt w krajach rozwiniętych jest nadużywanie alkoholu, zaś w krajach tropikalnych niedobory białkowe.

Celem **leczenia** pzt nie jest wyleczenie z choroby, gdyż zmiany anatomiczne w trzustce są nieodwracalne, lecz usunięcie objawów takich jak bóle, biegunka tłuszczowa, wyrównanie niedoborów żywieniowych i witaminowych, zapobieganie powikła-

niom miejscowym /torbiele pozapalne/,poprawa wydolności narządu, leczenie towarzyszącej niewydolności wewnątrzwydzielniczej.

W postępowaniu terapeutycznym należy uwzględnić:

- leczenie dietetyczne
- suplementację enzymami trzustkowymi
- zabiegi endoskopowe
- leczenie chirurgiczne

W postępowaniu dietetycznym należy zalecić bezwzględną abstynencję alkoholową. Dieta powinna być bogatokaloryczna /2500 - 3000 kcal/dobę /, z ograniczeniem zawartości tłuszczów do 60-80 g na dobę i podaży białka 80 100 g na dobę. Należy zapewnić chorym odpowiednią podaż witamin rozpuszczalnych w tłuszczach /A,D,E,K/ oraz witaminy B1 , B2 i kwasu foliowego /7 /.

Celem **suplementacji** enzymami trzustkowymi jest zapobieganie spadkowi masy ciała, biegunce tłuszczowej i dolegliwościom bólowym.

W przypadku spadku masy ciała i objawów dyspeptycznych podajemy jeden z nowoczesnych preparatów trzustkowych w postaci kapsułek zawierających odpowiednio spreparowane mikropuletki uwalniające aktywne enzymy w dwunastnicy w ilości 10 tys .j. aktywnej lipazy do każdego posiłku. W przypadku biegunki tłuszczowej podajemy 20 - 30 tys. j. aktywnej lipazy do każdego posiłku /8/.

Istotną składową obrazu chorobowego pzt są dolegliwości bólowe spowodowane wzrostem ciśnienia w przewodach trzustkowych. W leczeniu łagodnych bólów zastosowanie znajdują obwodowo działające analgetyki /salicylany, paracetamol/ i spazmolytyki. W średnio nasilonych dolegliwościach bólowych stosujemy obwodowo działające analgetyki i leki z grupy agonistów receptorów opioidowych /tramadol/. Uporczywe bóle wymagają podawania obwodowo działających analgetyków, agonistów receptorów opioidowych o wysokiej sile działania /bunondol/ oraz leków antydepresyjnych /4 /.

W przypadku nieskutecznej terapii p/bólowej należy dokonać oceny stanu anatomicznego trzustki i przewodów trzustkowych przy użyciu metod obrazujących /usg, TK, MRCP, ERCP/.

Wskazaniami do **zabiegów endoskopowych** są bóle i nawracające zaostrzenia u chorych ze zwężeniem głównego przewodu trzustkowego są torbiele rzekome trzustki, kamica trzustkowa, zwężenie dróg żółciowych /6/.

Zabiegi endoskopowe obejmują: endoskopową sfinkterotomię trzustkową /EST/, endoskopową cystoenterostomię, EST i ekstrakcję kamieni trzustkowych, EST z mechanicznym poszerzaniem zwężeń i protezowaniem, EST z drenażem przebrodawkowym.

Wskazaniami do **leczenia chirurgicznego** są bóle nie poddające się leczeniu zachowawczemu, endoskopowemu lub neurolizie splotu trzewnego, powikłania dotyczące narządów sąsiednich, torbiele rzekome trzustki niepoddające się leczeniu endoskopowemu, zewnętrzne przetoki trzustkowe lub wodobrzusze pochodzenia trzustkowego, podejrzenie raka trzustki, pogarszający się stan chorego pomimo intensywnego leczenia zachowawczego.

W leczeniu chirurgicznym stosuje się metody drenujące , metody resekcyjne lub łączenie obu tych metod /9/.

Piśmiennictwo

1. Dzieniszewski J., Jarosz M.: Chronic pancreatitis in Poland. W: Pancreatitis. Red. H. Sarles. C.D. Johnston, J.F. Saunier. Arnette Blackwell, Paris, 1991, 191-195.
2. Lankisch P.G.: Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2001, 1, 3-14.
3. Etemad B., Whidcob D.C.: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology*, 2001, 120, 682-707.
4. Yusuf T.E. i wsp.: Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig. Dis. Sci*, 2002, 20, 32-37.
5. Loser Ch., Mollgaard A., Folsch U.R.: Faecal elastase 1; a novel, high sensitive and specific tubelles pancreatic function test. *Gut*, 1996, 39, 580-586.
6. Ammann R.W.: A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop of chronic pancreatitis. *Pancreas*, 1997, 14, 215-221.
7. Ciok J., Dzieniszewski J., Gabryelewicz A., Długosz J., Charzewska J., Chwojnowska Z.: Rola żywienia w powstawaniu przewlekłego alkoholowego zapalenia trzustki. *Wiad. Lek.*, 1993, 46, 573-581.
8. Layer P. i wsp.: Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr. Gastroenterol Rep.*, 2001, 3, 101-108.
9. Kozarek R.: Management of pancreatic strictures and stones. *Clin Perspectives in Gastroenterology*, 2001, 4, 343-348.

SPIS TREŚCI

1.	<i>Aleksander Beszlej</i> Problematyka najczęściej występujących w Polsce Zaburzeń Psychiczych	5
2.	<i>Barbara Filipek</i> Farmakoterapia przewlekłej choroby żylniej	13
3.	<i>Krystyna Zdrojowy, Dorota Bednarska-Chabowska, Rajmund Adamiec</i> Zasady leczenia cukrzycy typu 2 I. Obowiązujące zasady nefarmakologicznej terapii oraz stosowa- wania doustnych leków przeciwcukrzycowych. The principles of type 2 diabetes mellitus treatment. I. The guidelines for non-pharmacological and oral anti- diabetic agents therapy	21
4.	<i>Dorota Bednarska-Chabowska, Krystyna Zdrojowy, Rajmund Adamiec</i> Zasady leczenia cukrzycy typu 2. II. Współczesne programy skojarzonej farmakoterapii oraz mo- noterapii insuliną. Standards of type 2 diabetes treatment. II. Modern programs of combined therapy and insulin- Therapy	33
5.	<i>Jadwiga Biernat</i> Alergia pokarmowa - przyczyny i skutki	45
6.	<i>Aleksander A. Kubis</i> Wpływ ochronny postaci leku przed działaniem drażnią- cym substancji leczniczej na błony śluzowe przewodu pokarmowego	53
7.	<i>Renata Sławińska, Teresa Trzcianowska-Grzywacz</i> Informacje farmaceutyczne w ogólnych i specjalistycz- nych bazach danych, serwisach typu „open access”, portalach www	59
8.	<i>Zbigniew Sajewicz</i> Leczenie przewlekłego zapalenia trzustki	69