

Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 14 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 14
2008**

Wrocław 2009

Komitety Organizacyjne
zebrań naukowo - szkoleniowych
w 2008 roku.

Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Katarzyna Małolepsza - Jarmołowska
dr Olaf Gubrynowicz

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Rocznik wydany pod redakcją
Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Jan Meler
dr Olaf Gubrynowicz

Copyright by PTFarm Oddział Wrocławski

ISSN 1509-5517

Nakład: 1500+18 egz.

Wydawca:
PTFarm Oddział Wrocławski

Realizacja wydania na zlecenie PTFarm:
BWR Opal - Marek Borowski, Robert Niewiadomski tel. 0 501 403 272, 0 501 151 684

Nieswoiste zapalenia jelit

Nieswoiste zapalenia jelit jest to termin definiujący grupę przewlekłych schorzeń przewodu pokarmowego o nieznannej etiologii.

Do nieswoistych zapaleń jelit zaliczamy:

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- chorobę Leśniowskiego Crohna
- niedokrwienne zapalenie jelit
- mikroskopowe zapalenie jelit
- popromienne zapalenie jelit

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*Colitis ulcerosa*) WZJG

W tej chorobie zmiany patologiczne dotyczą wyłącznie jelita grubego i zajmują zawsze jego końcowy odcinek (odbytnicę) i przez ciągłość wyższe odcinki jelita grubego. W najcięższych przypadkach proces chorobowy może zajmować całe jelito grube. Zmiany chorobowe toczą się w błonie śluzowej jelita grubego, a nie dotyczą głębszych warstw ścian jelita. Zmieniona błona śluzowa staje się krucha, co sprzyja powstawaniu nadżerek i owrzodzeń [1].

Choroba ta występuje na całym świecie, ale najczęściej w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej, w tym szczególnie często u rasy białej. Nie ma różnic między płciami. Szczyt zachorowalności przypada pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. Szacunkowa zapadalność na tę chorobę to około 10 osób na 100.000 na rok [1].

Przyczyna choroby jak do dzisiaj nie jest wyjaśniona. U niektórych chorych zauważa się rodzinną skłonność do zachorowania. Za rolę czynnika genetycznego przemawia zwiększona zapadalność wśród rasy białej a także wśród Żydów. Pewne znaczenie ma także bakteryjna flora jelitowa, ponieważ udowodniono szkodliwość niektórych szczepów *Escherichia coli* oraz *Bacteroides vulgatus*. Znaczącą rolę w rozwoju choroby zdają się mieć również czynniki immunologiczne. Rolę przeciwciał doceniono w momencie dostrzeżenia związku współwystępowania pewnych autoimmunologicznych schorzeń tj.: zapalenie stawów oraz pierwotne zapalenie dróg żółciowych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Rzadko stwierdza się wystąpienie choroby lub jej zaostrzenie w związku z poważnym stresem [1].

Najczęstszym objawem WZJG są luźne stolce często z domieszką krwi w kale. Liczba wypróżnień w aktywnej fazie choroby może sięgać ponad dwudziestu na dobę, a krwawienie może być na tyle silne, że może prowadzić do niedokrwistości. Następnym

tego jest bladość powłok oraz cechy odwodnienia. Choroba powoduje znaczne osłabienie organizmu, spadek masy ciała, natomiast liczne, uporczywe wypróżnienia uniemożliwiają pracę zawodową, naukę i kontakty towarzyskie. Niekiedy choroba przebiega skąpo objawowo, a jedynym objawem jest brudzenie bielizny krwią [1].

WZJG przebiega latami ze skłonnością do nawrotów przerywanych okresami remisji czyli okresów bezobjawowych. Nielezione zaostrzenia choroby mogą trwać od kilku tygodni do kilku miesięcy. Zwykle gorzej przebiegają zaostrzenia u osób młodych (poniżej 50 roku życia). Okresowo występujące luźne stolce z domieszką świeżej krwi są wskazaniem do wykonania badań diagnostycznych, celem ustalenia przyczyn takich dolegliwości [1].

W przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogą występować choroby towarzyszące tj.: zapalenie dużych stawów, zapalenie tęczówki, rumień guzowaty, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, osteoporoza, stłuszczenie wątroby, zakrzepica żylna, zatorowość naczyń i inne [2].

Przewlekły charakter WZJG powoduje, że z biegiem lat prowadzi ona do licznych powikłań. Najczęstszym powikłaniem występującym u około 13 % pacjentów jest powstanie polipów błony śluzowej jelita grubego. Groźnym ale stosunkowo rzadkim powikłaniem jest ostre rozcięcie okrężnicy zwane *megacolon toxicum*. W tym stanie na skutek olbrzymiego rozciągnięcia ściany jelita są kruche i podatne na rozerwanie. Powikłanie to może powstać w następstwie przedawkowania leków zapierających - loperamidu. W przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego może dojść do zwężającego zapalenia dróg żółciowych. Jeśli choroba trwa długo, ponad 10 lat oraz jelito zajęte jest na dużym odcinku, wzrasta ryzyko rozwoju raka jelita grubego. Ryzyko jego powstania jest jeszcze wyższe u pacjentów, u których w rodzinie występował rak jelita grubego [2,3].

W diagnostyce choroby stosuje się badania endoskopowe - kolonoskopię, sigmoidoskopię, rektoskopię; badania laboratoryjne, badania radiologiczne - wlew kontrastowy doodbytniczy, rtg przeglądowe jamy brzusznej, pasaż jelitowy. Cennym uzupełnieniem diagnostyki jest badanie histopatologiczne wycinków z jelita grubego. Niekiedy stosuje się także tomografię komputerową jamy brzusznej [3,4].

Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opiera się na: unikaniu czynników mogących wywołać zaostrzenie, na podawaniu leków, a w najcięższych przypadkach na operacyjnym usunięciu jelita grubego. Zaleca się unikanie stresów, antybiotyków doustnych, niesteroidowych leków przeciwbólowych. Lekami o udowodnionej skuteczności w leczeniu *colitis ulcerosa* są: sulfasalazyna i kwas 5 - aminosalicylowy (mesalazyna). Leki te można stosować w postaci: czopków, wlewk doodbytniczych oraz tabletek. Dodatkowo stosuje się preparaty kortykosteroidów (prednizon), ponieważ mają one silne działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Leczenie ciężkiego rzutu uzupełnia się o metronidazol oraz o antybiotyki podawane dożylnie t.j. cyprofloksacynę i gentamycynę. Pacjenta z ciężkim rzutem choroby należy leczyć w szpitalu intensywnie przez około 7-10 dni. Jeśli nie uzyskuje się poprawy, należy rozważyć leczenie operacyjne. Jeśli okresy remisji są krótkie, lub nie uzyskuje się pełnego powrotu do zdrowia przewlekłe stosuje się leki immunosupresyjne takie jak: azatiopryna, 6 - merkaptopuryna, metotreksat oraz cyklosporyna. W przypadku nasilonej,

nieustępującej biegunki można stosować leki zapierające np: loperamid. Można stosować również tzw. leczenie biologiczne [2,3].

Leczenie chirurgiczne WZJG sprowadza się często, bo aż u około 20-25 % chorych, do wykonania totalnej kolektomii. O ile w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna leczenie chirurgiczne jest zarezerwowane zwykle do leczenia powikłań, o tyle w przypadku WZJG jest stosowane jako pierwotna forma terapii. Dotychczas po zabiegu kolektomii oferowano pacjentom wytworzenie stałej ileostomii czyli wyłonienie końcowego odcinka jelita cienkiego na powłoki brzuszne. Ostatnio pojawiły się jednak operacje alternatywne. Dużym entuzjazmem cieszy się obecnie zabieg, w którym zespala się końcowy odcinek jelita cienkiego do kikuta odbytnicy z wytworzeniem w końcowym odcinku jelita cienkiego zbiornika, który stanowi rezerwuuar. Niestety pozostawiony fragment odbytnicy może być miejscem dalszego rozwoju WZJG, a co za tym idzie dysplazji i przemiany nowotworowej i dlatego wymaga nadzoru endoskopowego [2].

Głównym wskazaniem do totalnej kolektomii jest brak odpowiedzi na intensywne leczenie zachowawcze. Gdy pomimo intensywnego leczenia po 7-10 dniach nadal brak poprawy, to nawet jeśli nie dochodzi do toksycznego rozłęcia okrężnicy należy rozważyć wykonanie planowej, ale przyspieszonej kolektomii. Innym wskazaniem do zabiegu są utrzymujące się: biegunki z domieszką krwi, gorączka, znaczne osłabienie [2].

Choroba Leśniowskiego Crohna

Autorem pierwszego polskiego opisu tej choroby jest prof. Antoni Leśniowski z Warszawy. W 1904 r. przedstawił on przypadek zapalnego guza jelita cienkiego z przetoką do wstępnicy. W 1932 r. lekarze z Nowego Jorku Crohn, Ginzburg i Oppenheimer wyodrębnili i opisali tę chorobę jako nową jednostkę kliniczną i patologiczną - zapalenie końcowego odcinka jelita krętego. Od tego czasu w Polsce używamy nazwy choroba Leśniowskiego-Crohna [5].

Jest to ziarniniakowaty proces zapalny obejmujący całą ścianę przewodu pokarmowego. Choroba ta wyróżnia się spośród nieswoistych zapaleń jelit odcinkowym charakterem pojawiania się zmian w przewodzie pokarmowym, które mogą się pojawiać od jamy ustnej do odbytu. Najczęściej jednak zmiany dotyczą końcowego odcinka jelita krętego, tuż przed zastawką Bauhina [5].

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest podobnie jak we WZJG najwyższa w krajach wysoko rozwiniętych i wynosi 5/100.000 mieszkańców na rok. Najczęściej chorują osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej [1].

Czynnik etiologiczny choroby nie jest dokładnie poznany. Etiopatogeneza pokrywa się w dużej mierze z przyczynami WZJG. Dodatkowo wskazano na rolę mutacji w genie białka NOD2 (nucleotide oligomerization domain) zwanego także CARD15 (caspase recruitment domain family) zlokalizowanego na 16 chromosomie, którego obecność w postaci dwóch alleli zwiększa ryzyko wystąpienia ChLC aż 20 - 40-krotnie [6,7].

Obraz kliniczny w znacznym stopniu jest zależny od anatomicznej lokalizacji zmian, determinując również w ten sposób możliwość potencjalnych powikłań. Do

głównych objawów choroby zaliczamy: stany podgorączkowe, bóle brzucha, biegunki często z domieszką śluzu, zwykle bez domieszek krwi oraz ogólne osłabienie i niedokrwistość. Niekiedy pierwszy rzut choroby może imitować zapalenie wyrostka robaczkowego. Przeprowadzona wówczas przez doświadczonego lekarza laparotomia skutkuje ustaleniem rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna [3,5].

U pewnego odsetka pacjentów występują charakterystyczne dla tej choroby powikłania w postaci: przetok (jelitowo-jelitowych, jelitowo-pęcherzowych, jelitowo-skrzynnych), szczelin oraz ropni okołoodbytniczych. Groźnym powikłaniem ChLC jest niedrożność mechaniczna, wynikająca z bliznowatych przewężeń oraz pogrubienia ściany jelit na skutek długotrwałego procesu zapalnego. U pacjentów z zajęтым jelitem krętym dochodzi do zaburzeń wchłaniania pokarmów i w konsekwencji do niedoboru wit. B12, żelaza, niedokrwistości, hipoproteinemii, zaburzeń elektrolitowych. Pacjenci tracą niekiedy około 10-20 kg masy ciała [5,8].

W ChLC obserwuje się występowanie chorób spoza przewodu pokarmowego. Należą tu zapalenie stawów (m. in. stawów krzyżowo biodrowych), zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, zarostowe zapalenie dróg żółciowych, zapalenie nadtwardówkowe, rumień guzowaty i inne [3,5,9].

Choroba ta ma tendencję do licznych nawrotów, przeplatanych okresami różnie długo trających remisji. Jej przebieg jest bardzo indywidualny. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący [5].

Rozpoznanie choroby oparte jest na ocenie całokształtu objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych oraz niezwykle pomocnych badań obrazowych. Wyniki badań laboratoryjnych są zwykle niespecyficzne i odzwierciedlają zasięg i nasilenie procesu zapalnego (OB, CRP, białko, albuminy, witamina B12, kwas foliowy, żelazo, elektrolity). Bardzo dużą wartość diagnostyczną mają badania radiologiczne. Należy zwrócić szczególną uwagę na badanie radiologiczne techniką podwójnego kontrastu, które uwidacznia nawet niewielkie zmiany w błonie śluzowej jelita. Wlew kontrastowy jelita grubego a także pasaż przewodu pokarmowego pozwalają na wykrycie zwężeń i przetok towarzyszących chorobie. Badania endoskopowe (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) jelita grubego są cenne w przypadku, gdy zajęta jest okrężnica. Typowe dla ChLC jest brukowanie, czyli nieregularność błony śluzowej. Uwidacznia się także owrzodzenia, które mogą przybierać kształt podłużnych szczelin. Pobrane podczas badania endoskopowego wycinki błony śluzowej nie zawsze dają pełny obraz zmian w ChLC, ponieważ dopiero pobranie podczas zabiegu operacyjnego całej grubości ściany i przesłanie jej do badania hist.-pat., może dać jedyne pewne rozpoznanie choroby. Pewną wartość mają badania takie jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. W przypadku zmian zlokalizowanych w jelicie cienkim można rozważyć zastosowanie specjalnej kapsuły endoskopowej. Kapsuła po połknięciu przez pacjenta przesuwa się zgodnie z perystaltyką jelit, a dzięki wbudowanej w nią kamerze przesyła obraz z ich wnętrza [3,4,5].

Ponieważ nie jest znana przyczyna ChLC w jej leczeniu stosujemy głównie leki działające objawowo. Są to analogiczne grupy leków jak w przypadku WZJG. Preparaty sulfosalazyny są wskazane w przypadku łżejszych rzutów ChLC w obrębie jelita grubego, natomiast preparaty mesalazyny znajdują zastosowanie w aktywnym zapaleniu jelita

czego i krętego, ponieważ w nich odbywa się uwalnianie substancji czynnej. Wskazane jest zaprzestanie palenia tytoniu, co ma prawdopodobnie duże znaczenie w wydłużeniu okresów remisji. Nowe możliwości terapeutyczne oferuje wspomniane wcześniej leczenie biologiczne. Zakłada ono stosowanie monoklonalnych przeciwciał, które wiążą się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworu TNF-alfa i dezaktywują go. TNF-alfa to jedna z głównych substancji prozapalnych. Jej dezaktywacja skutkuje zmniejszeniem napływu komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą, zmniejszeniem ekspresji cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Do takich leków zaliczamy infliksimab – chimerowe ludzko-mysie przeciwciało monoklinalne IgG1. Wskazaniem do leczenia biologicznego jest ciężka czynna postać choroby Leśniowskiego - Crohna u chorych, u których zastosowany pełny schemat leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi nie przyniósł oczekiwanych efektów, leczenie takie było źle tolerowane lub istniały do niego przeciwwskazania. Wskazaniem do leczenia są przetoki szczególnie przetoki jelitowo-skinne, a także inne ciężkie powikłania choroby i objawy pozajelitowe [4,5,10].

Leczenie chirurgiczne ChLC zwykle polega na oszczędnej resekcji. Niestety taki rodzaj zabiegu nie daje w przypadku tej choroby wyleczenia, gdyż może ona nawrócić w innym odcinku przewodu pokarmowego. Całkowita niedrożność jelit wskutek zwężenia oraz masywne krwawienia są wskazaniem do zabiegu w trybie pilnym. Chorzy są najczęściej operowani w trybie planowym z powodu przetok, będących przyczyną zespołu złego wchłaniania, infekcyjnych powikłań wewnątrzbrzusznych pod postacią ropni, a także w przypadku rozległych zmian okołodobytniczych i przy stwierdzeniu czy też podejrzeniu raka. Niekiedy zabieg należy rozważyć w przypadku choroby Leśniowskiego - Crohna u dzieci przebiegającej ze znacznym zahamowaniem tempa rozwoju psychicznego i fizycznego [4,5,8,11].

Płodność u kobiet chorych na nieswoiste zapalenia jelit jest prawidłowa, a szansa na donoszenie i urodzenie zdrowego dziecka jest taka sama jak w populacji ogólnej. Istnieje pewne ryzyko poronienia, jeśli w momencie zajścia w ciążę kobieta jest w okresie zaostrzenia. Stosowanie leków takich jak sulfasalazyna, mesalazyna i sterydów (zarówno miejscowo jak i ogólnie) nie jest przeciwwskazane w okresie ciąży. Lekami, których należy unikać w tym okresie jest metotreksat i azatiopryna. Badania naukowe podają istotne obniżenie płodności u mężczyzn chorych na ChLC [4,5,8].

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG)

Jest to jednostka o nieznannej dotychczas etiologii charakteryzująca się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych. Zarówno w badaniu endoskopowym jak i badaniach radiologicznych nie są uchwytne żadne odchylenia od normy. Do MZJG zaliczamy: zapalenie kolagenowe i limfocytowe [12].

Nie dysponujemy danymi statystycznymi z Polski. W Szwecji zapadalność na tę chorobę w latach 90. XX wieku wynosiła 6 osób na 100.000 mieszkańców. MZJG występuje częściej u kobiet i po 60 roku życia [12].

Niestety nie ma pewnych informacji jeśli chodzi o przyczynę tej choroby. Dużą

uwagę skupia się obecnie wokół udziału niesteroidowych leków przeciwzapalnych jako przyczyny kolagenowego zapalenia okrężnicy [3,12].

Głównymi objawami choroby są wodniste biegunki, kurczowe bóle brzucha, wzdęcia, niekiedy nieznaczna utrata masy ciała (około 5 kg). Choroba ta stwarza duże problemy diagnostyczne. W czasie kolonoskopii pobiera się wycinki z jelita grubego. W przypadku kolagenowego zapalenia jelita grubego stwierdza się pogrubienie warstwy kolagenu w blaszce podstawnej nabłonka, natomiast limfocytowe zapalenie jelita grubego charakteryzuje się naciekami limfocytów w śródbłonku wysielającym jelita [12].

Leczenie MZJG przypomina leczenie innych nieswoistych zapaleń jelit. Stosuje się sulfosalazynę, mesalazynę, glikokortykosteroidy głównie budezonid, niektóre antybiotyki, a także hamujące biegunkę loperamid i cholestyraminę [12].

Niedokrwienne zapalenie jelita grubego

Jest to choroba jelit wywołana przez niedostateczny dopływ krwi do ściany jelit. Przyczyną upośledzonej perfuzji najczęściej jest miażdżyca, ale także może to być wstrząs, świeży zator tętnicy krezkowej, stany nadkrzepliwości krwi. Zabiegi w obszarze jamy brzusznej i miednicy mniejszej mogą niekiedy powikłać się niedokrwieniem jelit [13,14].

Najbardziej podatne na niedokrwienie są:

- okolica zgięcia śledzionowego
- zstępnica
- górna część odbytnicy [13,14].

Obraz kliniczny choroby zależy głównie od rozległości obszaru niedokrwienia oraz od tego czy dopływ krwi został przerwany całkowicie, czy też tylko częściowo. U większości chorych choroba przebiega z krwawieniami jelitowymi, kończąc się po kilku tygodniach nawet bez specjalnego leczenia. Pozostałością po stanie zapalnym mogą być bliznowate zwężenia jelita a co za tym idzie niedrożność. U 10 % choroba zaczyna się ostro silnym krwawieniem jelitowym. Wówczas obszar martwicy jest znaczny i może dochodzić do perforacji jelita. Taki obraz choroby stanowi wskazanie do nagłej operacji [13,14,15].

Diagnostyka tej choroby jest trudna. Badaniami pomocnymi w diagnostyce są: wlew kontrastowy jelita grubego i kolonoskopia. W ostrej fazie choroby wykonanie tych badań nie jest jednak wskazane, ze względu na duże ryzyko krwawień i perforacji. Dopiero po ostrym okresie choroby można przeprowadzić pełniejszą diagnostykę. We wlewie jelita grubego zauważamy niekiedy charakterystyczny objaw zwany „odciskiem kciuka” w zajętej obszarze jelita. Badanie kolonoskopowe uwidacznia zmiany krwotoczne i obrzęk błony śluzowej jelita [13,14].

Leczenie choroby jest zwykle objawowe. Niekiedy niezbędna jest interwencja chirurgiczna polegająca na lokalnym usunięciu zajętego odcinka jelit lub ewentualnie na usunięciu zwężeń powstałych w następstwie choroby. Rokowanie jest niepewne, natomiast leczenie chirurgiczne obciążone jest dużą śmiertelnością [13,14].

Bibliografia:

1. Bóldys A., Hartleb M., Bóldys H., Kajor M., Rudzki K., Nowak A.; Charakterystyka demograficzna chorych na nieswoiste zapalenia jelit - dwadzieścia lat później; *Gastroenterol. Pol.*; 2005;12; 9-12
2. Radwan P., Rudzki S., Kasztelan-Szczerbińska B., Skrzydło-Radomańska B.; Wskazania do leczenia chirurgicznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; *Gastroenterol. Pol.*; 2005;12; 525-529
3. Mokrowiecka A., Wierchniewska-Ławska A., Małecka-Panas E.; Nieokreślone zapalenie jelit - trudności diagnostyczne w różnicowaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit; *Gastroenterol. Pol.*; 2006;13; 389-392
4. Budzyńska A.; Znaczenie endoskopii w diagnostyce i postępowaniu terapeutycznym u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit; *Gastroenterol. Pol.*; 2006;13; 393-398
5. Kempański R., Paradowski M., Paradowski L.; Odcinkowe zapalenie jelit w 100 lat od pierwszego opisu choroby; *Gastroenterol. Pol.*; 2004; 11; 615-623
6. Neubauer K., Sadakierska-Chudy A., Poniewierka E.; Znaczenie kliniczne CARD15 i nowe geny podatności na chorobę Leśniowskiego-Crohna; *Gastroenterol. Pol.*; 2008;15; 111-114
7. Yang, Huiying; Taylor, Kent D.; Rotter, Jerome I.; *Inflammatory Bowel Disease: I. Genetic Epidemiology; Molecular Genetics and Metabolism*; 2001, 74; 1-21
8. Zawadzka P., Grzymisławski M.; Ocena występowania stanu niedożywienia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit; *Gastroenterol. Pol.*; 2006; 13; 449-453
9. Sieja A., Misiuk-Hojło M., Semianów-Wejchert J., Dobrzyński M., Paradowski L.; Oczne powikłania w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit; *Gastroenterol. Pol.*; 2006;13; 136-138
10. Hanauer, Stephen B.; Maintenance infliximab for Crohn's disease; *Lancet*; 2002; 360; 1602-1603
11. Lewandowska A., Neubauer K., Paradowski L.; Nowotwory i nieswoiste zapalenia jelit u pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem zespołu jelita nadwrażliwego; *Gastroenterol. Pol.*; 2008; 15; 237-240
12. Liszka Ł., Kohut M.; Mikroskopowe zapalenie okrężnicy - obraz histopatologiczny i kliniczny; *Gastroenterol. Pol.*; 2005;12; 245-251
13. Książczyńska D., Paradowski L.; Przewlekłe niedokrwienie jelit; *Gastroenterol. Pol.*; 2006; 13; 43-49
14. Bartnik W., Choroby jelita grubego [w:] *Choroby wewnętrzne*, Szczeklik A. red., *Medycyna Praktyczna*; Kraków; 2006,
15. Gerhard L. S.; Mesenteric vascular insufficiency [w:] *The 17th Edition Harrison's the Principles Internal Medicine*; Fauci A., Braunwald E., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Lascenzo J.; Mc Graw Hill Medical, USA

Jak rozpoznać symptomy i jak zapobiegać sepsie

Definicja:

Sepsa (Posocznica) jest zespołem objawów chorobowych wywołanych obecnością drobnoustrojów lub ich toksyn we krwi i w tkankach w warunkach osłabienia zdolności obronnych ustroju. [7] Rozróżniamy sepsę szpitalną i pozaszpitalną.

Podstawowe przyczyny:

Przyczyny sepsy są następujące: Wydawało się, że po nastaniu ery antybiotyków liczba chorych na sepsę będzie maleć. Okazało się jednak, że jest odwrotnie. Związane jest to z gwałtownym narastaniem oporności bakterii na stosowane powszechnie antybiotyki. Doskonałym przykładem są gronkowce złociste oporne na metycylinę (MRSA). Gronkowce MRSA są równocześnie oporne na penicylinę, cefalosporyny, karbapeny. Szczepy MRSA często są oporne krzyżowo na inne antybiotyki np. makrolidy, fluorochinolony lub aminoglikozydy [1].

Drugą przyczyną sepsy jest długotrwały pobyt w szpitalu. Zakażeniu ulegają najczęściej pacjenci przebywający w szpitalu u których stosuje się procedury inwazyjne takie jak cewnikowanie serca, biopsja przez powłoki skórne, drenowanie ran, żywienie pozajelitowe oraz zakażenie łóżyska naczyniowego w wyniku założenia wenflonu. Wszystko to może spowodować uogólnione zakażenie (sepsę). Zakażenie łóżyska naczyniowego związane jest z terapią dożylną, stosowaniem cewników dożylnych i dotętniczych - zaliczamy je do najcięższych postaci zakażeń szpitalnych i są najpoważniejsze w skutkach [2]. Mikroorganizmy łatwiej atakują cewniki wykonane z polichlorku winylu lub polietylenu, słabiej natomiast teflonowe, poliuretanowe lub silikonowe. Cewniki powinny być pokryte antybiotykiem. Drobnoustroje, które często wywołują zakażenia związane z terapią inwazyjną to pałeczki jelitowe, gronkowce oraz grzyby *Candida albicans*.

Trzecią przyczyną sepsy mogą być zaburzenia odporności u pacjentów np. u chorych na AIDS, biorców przeszczepów, chorych z nowotworami, osób dializowanych oraz u pacjentów z wyniszczającymi chorobami (cukrzyca, alkoholizm).

Czynniki etiologiczne: [5, 6]

Częstą przyczyną sepsy są pałeczki Gram-ujemne.

Haemophilus influenzae (Pałeczka grypy). Pewien odsetek ludzi ma stale na błonach śluzowych górnych dróg oddechowych te pałeczki. Są one dość często przyczyną infekcji u dzieci. W zakażeniach pogrypowych mogą wywoływać zapalenie płuc, zapalenie ucha

środkowego oraz opon mózgowo- rdzeniowych. U małych dzieci zakażenie może przebiegać gwałtownie z dużą śmiertelnością.

Proteus vulgaris (Pałeczka odmienia). Powszechnie występuje w przewodzie pokarmowym i jest przyczyną ponad 30% zakażeń układu moczowego i ran coraz częściej oporna na antybiotyki.

Serratia marcescens występuje w glebie i jest przyczyną zakażeń układu oddechowego, moczowego i skóry. Oporny na antybiotyki.

Enterobacter cloacae wszędobylska pałeczka zamieszkująca wodę, ścieki, glebę, a także szpitalne ściany i podłogę. U człowieka występuje na skórze i w przewodzie pokarmowym. Bardzo groźna dla osób z obniżoną odpornością.

Escherichia coli (Pałeczka okrężnicy). Stale zasiedla przewód pokarmowy i chroni go przed atakami niepożądanych mikrobów. Poza nim może być przyczyną groźnych infekcji pęcherza moczowego i zakażeń krwi. Często oporna na antybiotyki dzięki obecności plazmidów R.

Pseudomonas aeruginosa (Pałeczka ropy błękitnej). Występuje powszechnie w glebie, w wodzie i na kwiatach. Jest odpowiedzialna za zakażenia szpitalne szczególnie groźna na oddziałach chirurgicznych i pooperacyjnych. U osób z obniżoną odpornością może powodować sepsę, atakuje płuca u pacjentów z mukowiscydozą, zapalenie ucha u pływaków. Oporny na antybiotyki.

Klebsiella pneumoniae (Pałeczka zapalenia płuc). Występuje w rurach kanalizacyjnych. Bardzo zjadliwa, aby doprowadzić do sepsy wystarczy jej kilka godzin. Śmiertelnie groźna dla noworodków i wcześniaków (30% zgonów). Oporna na antybiotyki (plazmidy ESBL).

Neisseria meningitidis grupy C. Bakterie mogą wywołać poważne i groźne dla życia choroby zakaźne takie jak zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych i mózgu oraz sepsę poza szpitalną.

Bakterie Gram dodatnie również mogą być przyczyną sepsy.

Staphylococcus aureus (Gronkowiec złocisty). Występuje na skórze i błonach śluzowych człowieka. Charakterystyczne dla niego są zakażenia ropne. Gdy wnika do krwi np. po zranieniu może być przyczyną sepsy lub wstrząsu toksycznego. Oporny niemal na wszystkie antybiotyki (szczepy MRSA).

Streptococcus pneumoniae (Paciorkowiec zapalenia płuc). Obecny w gardłach 20-40% zdrowych dzieci i 5-10% dorosłych. Jest przyczyną płatowego zapalenia płuc powikłanego sepsą. Odsetek zgonów wynosi w tych przypadkach ok. 25%. Coraz częściej oporny na antybiotyki.

Sepsę wywołują także grzyby:

Candida albicans (drożdżak białawy). Grzyb często występujący w jamie ustnej (gdzie może być przyczyną pleśniawek) i pochwie (powoduje upławy). Bywa przyczyną sepsy u chorych z obniżoną odpornością (AIDS) zwłaszcza po kuracji antybiotykowej.

Cechy wspomagające chorobotwórczość: [5]

1. Oporność na antybiotyki
2. Mała wrażliwość na czynniki fizyczne.
3. Małe zapotrzebowanie odżywcze.

4. Zmienność antygenowa.

5. Obecność antygenów podobnych do antygenów tkankowych (zjawisko mimikry).

Drobnoustroje mogą rozmnażać się we krwi powstają wówczas czopy bakteryjne, tworzy się tzw. posocznico-ropnica.

Mechanizm sepsy:

Po wtargnięciu drobnoustrojów do organizmu układ odpornościowy stara się je zniszczyć we wrotach zakażenia. Proces taki określamy miejscową reakcją zapalną, która poprzedza fagocytozę i zabicie wewnątrzkomórkowe. Jednak jeśli mechanizm ten zawiedzie, zakażenie może rozszerzyć się na cały organizm. Zostają wówczas uwolnione w dużych ilościach cytokiny (grupa substancji regulujących aktywność makrofagów, granulocytów i limfocytów). Do cytokin należą min. interleukiny (IL), interferon-alfa (IFN-alfa) oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF). Nagłe i masowe uwolnienie cytokin prowadzi do wystąpienia zespołu ostrej niewydolności wielonarządowej, która jest obciążona dużą śmiertelnością. Jest to tzw. wstrząs septyczny. Procesy te polegają na tym, że cytokiny uszkodzają delikatną wyściółkę naczyń krwionośnych. W naczyniach włosowatych tworzą się mikroskrzepy, które uniemożliwiają swobodny przepływ krwi. W konsekwencji występuje niedokrwistość narządów i ich zatrucie własnymi produktami przemiany materii. Uszkodzony śródbłonek nie reguluje skutecznie transportu płynów. Osocze krwi przesiąka przez ścianki naczyń do tkanek. Powstają obrzęki i wysięki, tworzą się wybroczyny na skórze charakterystyczne dla sepsy. Następnie chory skrwawia się do wnętrza ciała. W kolejnym etapie organizm próbuje ograniczyć stan zapalny i we krwi chorego pojawiają się czynniki przeciwzapalne i jeśli jest ich zbyt dużo dochodzi do blokowania systemu immunologicznego. Pacjent zupełnie nie radzi sobie z podstawową infekcją i jest narażony na dodatkowe nadkażenia. Immunologiczny „paraliż” prowadzi do niewydolności wielonarządowej i w konsekwencji do śmierci. W sepsie mamy zatem do czynienia z jednej strony z uogólnionym zakażeniem z drugiej strony z pełnym rozchwianiem systemu odpornościowego.

Co wpływa na przebieg sepsy: [6]

1. Stan układu odpornościowego.
2. Obecność chorób współistniejących (cukrzyca, AIDS).
3. Niewydolność narządów (nerek, wątroby, serca).
4. Immunosupresja (po przeszczepach).
5. Niedożywienie.
6. Choroba nowotworowa.
7. Rodzaj drobnoustroju i miejsce zakażenia.

Leczenie: [2]

Leczenie antybiotykami powinno być wdrożone natychmiast ponieważ o przeżyciu lub zgonie pacjenta mogą zdecydować godziny. Przed podaniem antybiotyku powinna być pobrana krew na posiew mikrobiologiczny. Należy jednak pamiętać, że pozytywny wynik badania mikrobiologicznego nawet przy zastosowaniu nowoczesnych technik uzyskuje się zaledwie w 50% przypadków.

Antybiotyki muszą być podane koniecznie również wtedy, gdy nie można wykryć drobnoustrojów we krwi. Wstępne leczenie sepsy przedstawiono w tabeli 1, [3], natomiast gdy posiew wypadnie pozytywnie postępowanie jest następujące (tabela 2), [3]. Niestety czasami antybiotykoterapia nie daje rezultatu z przyczyn podanych powyżej. Dlatego leczenie powinno odbywać się na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM), gdzie można stosować dodatkowe sposoby leczenia np. wspomaganie oddechu (respirator), dializy (usuwanie metabolitów), pełne monitorowanie pacjenta itp.

Pełny sukces w leczeniu sepsy zależy również od przeciwdziałania uszkodzeniu naczyń. Pojawiła się możliwość blokowania tego procesu poprzez dostarczenie do organizmu chorego tzw. białka C, które min. reguluje procesy krzepnięcia. Preparat aktywnego białka C (drotrecogin-alfa) znacznie zmniejsza śmiertelność chorych z ciężką sepsą. W roku 2003 preparat ten pod nazwą **XIGRIS** został zarejestrowany w Polsce. Po jego zastosowaniu względny spadek śmiertelności w porównaniu z grupą leczoną tradycyjnie wyniósł 30% [6].

Aktywne białko C wykazując właściwości przeciw zakrzepowe, profibrynolityczne i przeciwzapalne jest ważnym modulatorem ogólnoustrojowej odpowiedzi na zakażenie. Preparat ten istotnie zmniejsza śmiertelność i poprawia wyniki leczenia w grupie chorych obciążonych wysokim ryzykiem zgonu. Istotnym dla tej terapii jest czynnik czasu - leczenie należy rozpocząć możliwie szybko po ustaleniu rozpoznania tak aby nie ingerując w patomechanizm sepsy nie dopuścić do rozwoju lub pogłębienia się ostrej dysfunkcji narządowej.

Wskazania :

Wskazaniem do zastosowania preparatu jest ciężka sepsa (posocznica) z niewydolnością wielonarządową jako leczenie dodatkowe w standardowej terapii.

Chory z objawami sepsy powinien być leczony na oddziale intensywnej terapii (OIT). Lekarze podejmujący decyzję o zastosowaniu preparatu XIGRIS oceniają korzyści i ryzyko zastosowania tego leku w oparciu o ustalone wskazania i przeciwwskazania.

Kryteria włączenia do leczenia preparatem rekombinowanego ludzkiego aktywowanego białka C.

Chory powinien spełnić poniższe kryteria :

- chory leczony jest w standardowych warunkach referencyjnego oddziału intensywnej terapii.
- Istnieją potwierdzone mikrobiologicznie lub klinicznie objawy zakażenia.
- Istnieją objawy niewydolności (dysfunkcji) dwóch lub więcej narządów, będące następstwem zakażenia i ogólnoustrojowej reakcji zapalnej.

Przeciwwskazania do stosowania rekombinowanego ludzkiego aktywowanego białka C.

- Czynne krwawienie wewnętrzne.
- Zmiany wewnątrzczaszkowe.
- Masywne uszkodzenie mózgu, nowotwory mózgu, cechy wgłobienia

mózgu, udar krwotoczny mózgu (w ostatnich 3 miesiącach), tętniak mózgu, zaburzenia rozwojowe naczyń tętniczych lub żylnych.

- Obecność cewnika w przestrzeni zewnątrzoponowej.
- Bezpośredni okres po dużym zabiegu chirurgicznym (do 12 godzin).
- Pacjenci po urazie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia.
- Równoczesne stosowanie heparyny w dawkach leczniczych $> 15 \text{ j.m/kg/h}$.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 6 tygodni o ile nie został wykonany stosowny zabieg chirurgiczny.
- Skaza krwotoczna (z wyjątkiem koagulacji związanej z sepsą)
- Przewlekła ciężka choroba wątroby.

Swoiste zapobieganie.

Obecnie można zapobiegać sepsie poprzez **podawanie szczepionek**:

1. Neis-Vac C jest ona skierowana przeciw bakteriom *Neisseria meningitidis* grupy C. jest przeznaczona dla młodzieży szkolnej i chroni dzieci przed zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych oraz sepsą poza szpitalną.
2. PREVENIR chroni przed paciorkowcami ropnymi. Złożona jest z wielocukru sprzężonego z toksoidem. Przeznaczona dla dzieci do 5-go roku życia.
3. ACTHJB- przeciw *Haemophilus influenzae*
4. PNO-23 przeznaczona dla dzieci z grupy wysokiego ryzyka np. po usunięciu śledziony.

W profilaktyce sepsy również istotną rolę odgrywa zachowanie higieny. Podstawowym sposobem ograniczającym zakażenia szpitalne oraz pozaszpitalne (w szkołach i przedszkolach) jest przestrzeganie higieny. Działania dotyczące przestrzegania higieny są następujące:

1. Z żelazną konsekwencją przestrzegać codziennego sprzątania, mycia pomieszczeń, mebli i sprzętu. Podłogi szpitalne powinny być myte kilka, a nawet w miarę potrzeby kilkanaście razy dziennie [1, 5]
2. Stała dezynfekcja pomieszczeń szczególnie zagrożonych namnażaniem się drobnoustrojów (kuchnia i toalety).
3. Dezynfekcja aparatury i narzędzi.
4. Stała kontrola procesu sterylizacji (prawidłowe działanie autoklawów).
5. Stała kontrola nad osobami odpowiedzialnymi za zachowanie czystości w pomieszczeniach : „ **wierzę, ale sprawdzam**”.
6. Rygorystyczne przestrzeganie higieny osobistej pacjentów, personelu szpitalnego oraz personelu zatrudnionego w szkołach i w przedszkolach.
7. Stosowanie rękawic jednorazowych przez personel szpitalny. Statystyki podają, że średnio aż 40% personelu medycznego ma nieprzygotowane ręce do pracy niezdezynfekowane i bez rękawic [4].
8. Prawidłowe odkażanie skóry chorych przed przystąpieniem do zabiegów

inwazyjnych.

Wszystkie te czynności wykonane prawidłowo są skuteczną blokadą dla szerzenia się zakażenia.

Tab. 1. Wstępne leczenie posocznicy. Leki stosowane wtedy, gdy dane kliniczno-mikrobiologiczne nie wskazują na rodzaj drobnoustroju zakażającego[3].

Możliwe źródła zakażenia i współistniejące choroby	Wstępne leczenie
Układ moczowo-płciowy	Cefalosporyna + gentamycyna
Drogi żółciowe	Ampicylina + gentamycyna
Dolny odcinek przewodu pokarmowego, Miednica mała	Penicylina + gentamycyna + metronidazol lub kindamycyna + gentamycyna
Układ oddechowy	Flukloksacylina + gentamycyna lub cefalosporyna + gentamycyna
Cewniki dożylnie	Flukloksacylina + gentamycyna

Tab. 2. Wstępne leczenie posocznicy. Dostępne dane kliniczno-mikrobiologiczne wskazują możliwą przyczynę[3].

Możliwa przyczyna	Leczenie
<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Penicylina benzylowa
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Flukloksacylina lub wankomycyna
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp.	Wankomycyna
<i>Pseudomonas</i> sp.	Aminoglikozyd lub odpowiedni β -laktam
<i>Bacteroides</i> sp., inne beztlenowce niezarodnikujące	Aminoglikozyd z β -laktamem aktywnym przeciwko <i>Pseudomonas</i>
<i>Clostridium</i> sp.	Metronidazol lub kindamycyna
	Penicylina benzylowa

Literatura:

1. Dzierżanowska D. „Skąd ten strach?”- Rynek Zdrowia (2007), XI, 78-83
2. Grzesiowski P. „Można uniknąć zagrożeń”- Rynek Zdrowia (2007), III, 58-59
3. Lambert H.P., O'Grady F.W. “Antybiotyki i Chemioterapia”. Wydawnictwo Medyczne 1994.
4. Lenar A. „Patrzmy sobie na ręce”- Rynek Zdrowia (2007), X, 80-82
5. Przondo- Mordalska A. (red) : „Zakażenia Szpitalne. Etiologia i przebieg” Wydawnictwo *Continuo*, 1997.
6. Załoga M.T. „Niezwykła choroba”- Wiedza i życie (2003), 10, 62-65
7. Wielki Słownik Medyczny, PZWL 1996.

Naturalne polisacharydy i ich znaczenie w profilaktyce i terapii.

Cukrowce, sacharydy należą do najpowszechniej występujących w roślinach związków naturalnych - stanowią połączenia podstawowe dla funkcjonowania organizmów żywych, u roślin należą do tzw. metabolitów pierwotnych.

Powstają w procesie fotosyntezy w roślinach, skąd trafiają do innych organizmów żywych. Cukrowce można podzielić w najbardziej podstawowy sposób w zależności od wielkości cząsteczki na: monosacharydy, oligosacharydy złożone z 2 - 12 reszt monosacharydów i polisacharydy zbudowane z dużych ilości monosacharydów. Najprostsze przykłady tak podzielonych cukrowców to: α - i β - D-glukoza stosowana m.in. w roztworach jako rozcieńczalnik leków, z grupy oligosacharydów powszechnie znana sacharoza - syropy, korygens smakowy różnych leków, polisacharydy to m.in. skrobia stosowana w przysypkach, pudrach leczniczych i kosmetycznych, celuloza - główny składnik włókna pokarmowego (zawierające celulozę otrębuski poprawiają pracę jelita grubego, cofają uchyłki - stwierdzone klinicznie) podobne znaczenie mają pektyny i wreszcie fruktany zbudowane głównie z fruktozy.

Fruktany zawierają w swojej budowie resztę jednej cząsteczki sacharozy, a zasadniczą część stanowi polifruktoza. Polifruktany można podzielić na 4 typy o różnej budowie:

I - typ inuliny z wiązaniem β (1 - 2), występuje głównie u roślin z rodziny *Asteraceae*

II - typ neoinuliny, w stosunku do I dodatkowo podstawiony resztami fruktozy (wiązanie β 1-2) w pozycji C-6 glukozy.

III - typ lewanu o budowie linearnej spotykany w trawach z rodziny *Poaceae* np. w wiechlinie, z wiązaniem β (2-6) pomiędzy resztami fruktozy.

IV - mieszany typ fruktanów zawierający struktury linearne i łańcuchowe, ten typ fruktanów występuje np. w owsie.

Poza formami polimerycznymi fruktany występują także w formie oligosacharydów np. neokostosa w cebuli ogrodowej.

Fruktany są wytwarzane przez 15% roślin kwiatowych oraz przez grzyby i bakterie. Jak wykazują dotychczasowe badania posiadają ważne znaczenie dla roślin, nie tylko jako materiał odżywczy i zapasowy. Zdolność roślin do biosyntezy fruktanów łączy się z ich wegetacją w chłodnym i suchym klimacie, co wskazuje, że stanowią one związki wspomagające przeżycie roślin w trudniejszych warunkach. Fruktany są syntetyzowane

i magazynowane w wakuolach - wodniczkach, w przeciwieństwie do skrobi która jest magazynowana w plastydach. Często fruktany są gromadzone w pewnych częściach roślin w korzeniach, bulwach, cebulach. Uważa się, że biorą udział w procesie kwitnienia roślin. Wykazano, że w płatach dalii i dzwonka występuje szybka degradacja fruktanów w momencie rozpoczęcia kwitnienia, a uwolniona fruktoza wpływa na rozwój kwitnienia.

Fruktany mogą także uczestniczyć w ochronie wegetacji roślin podczas suszy, zasolenia i przy niskich temperaturach. Wzrost tolerancji na warunki suszy obserwowano u gatunków tytoniu, poddanych działaniu bakteryjnej fruktozylotransferazy. Podobnie ta sama linia tytoniu wykazała wzrost tolerancji na przemarzanie.

Molekularny mechanizm powodujący wzrost odporności roślin na różne warunki stresowe nie jest dokładnie poznany, można zaproponować ochronne działanie fruktanów na błony komórkowe poprzez prawdopodobne oddziaływanie z fosfolipidami.

Główny przedstawiciel fruktanów - inulina, podobnie jak szereg polisachrydów, wchodzi w skład włókna pokarmowego, z tą różnicą, że inulina jest rozpuszczalna w wodzie. Nie jest trawiona w przewodzie pokarmowym lecz podlega rozkładowi fermentacyjnemu w jelicie grubym, powodowanym przez korzystne dla człowieka bakterie jelitowe. Inulina i inne fruktany mają charakter prebiotyków, są obecne w wielu roślinach m.in. warzywach, owocach i wchodzi w skład normalnej diety człowieka. ("Prebiotykiem jest nietrawiony składnik żywności, który korzystnie wpływa na zdrowie przez selektywne pobudzanie wzrostu i aktywności lub tylko aktywności jednego lub określonej liczby gatunków bakterii kolonizujących jelito grube. Prebiotyk nie może być hydrolizowany ani adsorbowany w górnych odcinkach przewodu pokarmowego, musi stanowić selektywny substrat dla jednej albo określonej liczby potencjalnie korzystnych bakterii komosalnych" - pożytecznych dla człowieka).

Początkowo inulina była tylko stosowana jako środek diagnostyczny w kontroli czynności nerek oraz do sporządzania środków spożywczych dla chorych na cukrzycę. Jednak ciągle prowadzone badania wykazały, że fruktany chronią i wspomagają zdrowie człowieka na wielu drogach.

Badania fruktanów w skali *in vitro* na drobnoustrojach i liniach komórkowych.

W badaniach na liniach komórkowych RAW 264,7 wykazano, że inulina z korzeni cykorii wprawdzie nie działa samodzielnie, ale synergistycznie z interferonem - γ wpływa na wzrost produkcji NO i pobudza działania syntazy NO i NO1 w tych komórkach. W rezultacie aktywuje kinazę proteinową C (PKC) i kinazę tyrozynową (PKT) i w dalszej kolejności transkrypcyjne czynniki komórkowe np. NF κ - B. Mechanizm tego działania wymaga dalszego wyjaśnienia, jednak już obecnie można przypuszczać, że inulina w warunkach powyższego doświadczenia może wykazywać działanie blokujące rozwój nowotworu.

Fruktany pobudzają wzrost korzystnych dla człowieka bakterii jelitowych: bakterii kwasu mlekowego (*Lactobacillus*) i bifidobakterii (*Bifidobacterium*), które u człowieka zdrowego dominują w jelicie grubym i chronią organizm przed chorobami. m.in. mogą

hamować rozwój innych szkodliwych dla człowieka drobnoustrojów. Uważa się, że powyższy proces ochronny przed chorobotwórczymi bakteriami może polegać na obniżeniu pH w jelitach przez wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz przekształcanie składników żywności w formy niedostępne dla patogenów lub przez wytwarzanie bakteriocyn - czynniki przeciwbakteryjne. W tym zakresie przeprowadzono badania stosując fruktany i hodowle następujących bakterii; *Campylobacter jejunii* (bakterie beztlenowe, wywołujące m.in. zapalenia zgorzelinowe w przewodzie pokarmowym, zapalenie wyrostka robaczkowego); *Escherichia coli* (pałeczka okrężnicy); *Salmonella enteritidis* (pałeczka salmonelli, wywołuje zakażenia biegunkowe, zatrucia pokarmowe u ludzi i zwierząt). Dalsze badania na dynamicznym modelu ludzkiego przewodu pokarmowego ukazały znaczną zdolność inuliny do pobudzania rozwoju bakterii jelitowych korzystnych dla człowieka (bakterie kwasu mlekowego i bifidobakterie). W innych badaniach wykazano, że oligofruktoza - neokestoza z cebuli nawet silniej niż inulina z cykorii odbudowuje korzystną dla człowieka florę bakteryjną w jelitach.

Badania fruktanów na zwierzętach doświadczalnych.

W badaniach na szczurach rasy Wistar wykazano, że fruktany - głównie inulina - wpływają korzystnie na wchłanianie wapnia w jelicie grubym m.in. przez powstawanie w procesie fermentacji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które obniżają pH treści jelit. W innych pracach zaobserwowano na szczurach rasy Sprague - Dawley, że fruktoza w ilości 15% w podstawowej diecie zwierząt ograniczała wystąpienie raka piersi wywołane metylnitrozomocznikiem w porównaniu z grupa kontrolną. Wykazano także, że inulina z cykorii i oligofruktoza wprowadzone do diety myszy hamowały rozwój transplantowanego raka piersi i wątroby u zwierząt. Jednak najbardziej zaskakujące w tych badaniach było stwierdzenie, że inulina ograniczała przerzuty nowotworowe. Również w tej serii badań wykazano, że inulina i oligofruktoza wzmagają efekt leczniczy u myszy z nowotworem doświadczalnym wątroby sześciu pospolicie stosowanych w leczeniu raka u ludzi chemioterapeutyków: 5-fluorouracylu, doksorubicyny, winkrystyny, cyklofosfamid, metotreksate, cytarabiny. Podobnie korzystny efekt obserwowano w radioterapii podczas leczenia doświadczalnego nowotworu u myszy, gdzie najniższe dawki naświetlenia dawały bardzo pozytywny efekt leczniczy w porównaniu z grupą kontrolną.

Próby wyjaśnienia przeciwnowotworowego działania fruktanów u zwierząt doświadczalnych są różnorakie i nie do końca udowodnione. Uważa się, że działanie stymulujące wzrost korzystnych dla zdrowia bakterii jelitowych może wiązać się z tą aktywnością. Inne wyjaśnienia wskazują na znaczne zapotrzebowanie komórek nowotworowych na glukozę, gdyż duża część ich energii pochodzi z glikolizy. Natomiast fruktany obniżają poziom glukozy w osoczu u zwierząt i ludzi i w ten sposób mogą pozbawiać komórki nowotworowe ważnego źródła energii. Dalsze doświadczenia wskazują, że inulina i oligofruktoza mogą wpływać hamująco na rozwój nowotworów poprzez obniżanie w surowicy krwi: triacylogliceroli, fosolipidów, frakcji LDL w wyniku

obniżania lipogenezy w wątrobie.

Badania fruktanów na ludziach.

Dotychczas takie badania nie były zbyt liczne.

W randomizowanych badaniach z podwójną ślepą próbą na 12 pacjentach zaobserwowano, że dieta wzbogacona w inulinę wyraźnie poprawia gospodarkę lipidową organizmu powodując poprawę wskaźników lipidowych osocza z obniżeniem cholesterolu łącznie. Kolejne badania wykazały, że podawanie inuliny z oligofruktozą obniża wątrobową lipogenezę i stężenie triacylogliceroli w osoczu, nie stwierdzono natomiast istotnych zmian w poziomie cholesterolu w osoczu.

Zaobserwowano, że inulina wpływa na obniżenie poziomu glukozy we krwi i w ten sposób działa korzystnie u chorych na cukrzycę jednak takiego działania nie obserwowano u chorych na cukrzycę II.

Inulina jako rozpuszczalny w wodzie błonnik pokarmowy powoduje ograniczenie apetytu, wydłuża okres sytości i w rezultacie ogranicza otyłość i nadwagę, stany prowadzące do wielu poważnych schorzeń. Dodatkowo, fruktany, inulina są substancjami bardzo niskokalorycznymi.

Inulina i oligofruktoza jako prebiotyki zawarte w pożywieniu pobudzają wzrost korzystnych dla zdrowia bakterii w jelicie grubym. Powyższe bardzo pożyteczne działanie wykazano na pacjentach, dowodząc, że inulina i inne fruktany powodowały w jelicie grubym wzrost bakterii kwasu mlekowego i bifidobakterii, które m.in. ograniczają dostęp i działanie bakterii toksycznych dla przewodu pokarmowego człowieka a także poprawiają pracę jelit zapobiegając zaparciom i zaleganiu niestrawionych mas w jelicie grubym.

Powyższa aktywność fruktanów znajduje zastosowanie u małych dzieci w wieku do 2 lat. Stwierdzono jako bardzo istotne dla dalszego zdrowia i rozwoju małych dzieci karmienie ich w początkowym okresie życia w sposób naturalny mlekiem ludzkim. W mleku ludzkim znajduje się szereg oligosachrydów zawsze zawierających acetyloaminoglukozę o działaniu prebiotycznym, pobudzającym u dzieci rozwój korzystnej dla człowieka flory bakteryjnej w jelitach. Aktualnie te oligosacharydy nie są łatwo dostępne i do produkcji pokarmów dla małych dzieci z zaburzeniami jelitowymi poszukuje się analogicznie działających cukrowców. Stwierdzono, że inulina i fruktany mogą pełnić rolę zastępczą, naturalnych oligosachrydowych składników mleka ludzkiego. Powodują, co wykazano w badaniach na małych dzieciach, wzrost bifidobakterii i bakterii kwasu mlekowego w jelitach, hamując m.in. rozwój i dostępność patogenów jak *Staphylococcus* czy *Clostridium*. Autorzy badań stwierdzają, że dotychczasowe zachęcające rezultaty powinny zostać przetestowane na większej ilości małych pacjentów, natomiast pokarmy z inuliną są zalecane dla dzieci z problemami jelitowymi.

Inne badania dotyczyły wpływu fruktanów na gospodarkę wapniową u człowieka. Powyższe polisacharydy poprawiają dostępność wapnia w organizmie i przyczyniają się do prawidłowej gospodarki pod względem składu mineralnego i gęstości masy kostnej. Najbardziej optymalny stan kości przypada między 20 a 25 rokiem życia a pobór wapnia jest najbardziej intensywny w okresie dojrzewania i wzrostu. Po upływie 10 lat od tego

czasu masa kostna pozostaje mniej więcej na stałym poziomie, a po tym czasie rozpoczyna się stopniowa utrata masy kostnej bardziej przyspieszona u kobiet w okresie po menopauzie. Autorzy powyższych badań stwierdzają istotny wpływ w szczególności inuliny wzbogaconej oligofruktozą w dawce 8 g. dziennie jako dodatek do diety na zwiększenie wchłaniania wapnia w okresie wzmożonego wzrostu i dojrzewania. Poprawia się wówczas skład mineralny kości i wzrasta gęstość masy kostnej co w przyszłości może zapobiegać osteoporozie. W badaniach na 55 młodych dziewczętach w wieku od 10 do 15 lat wykazano znaczący wzrost wchłaniania wapnia pod wpływem inuliny wzbogaconej oligofruktozą, od 31,1% do 36,1%. Fruktany podawano w ilości 8 g dziennie w porównaniu z próbą kontrolną. Podobnie korzystne działanie inuliny na wchłanianie wapnia wykazano we wcześniejszych badaniach osób starszych, w tym kobiet w okresie postmenopauzalnym, co sugeruje, że może to być sposób na ograniczenie występowania osteoporozy.

Aktualnie przede wszystkim inulina a także inne fruktany jako prebiotyki są zalecane do stosowania w celu utrzymania sprawnej pracy jelita grubego, w zapobieganiu jego schorzeniom poprzez powodowanie wzrostu korzystnej dla człowieka flory bakteryjnej w tym organie i zapobieganiu różnym schorzeniom infekcyjnym jelita grubego jak również stanom nieżytowym i zapalnym jelit, które nierzadko stanowią poważne schorzenia lub prowadzą do dalszych poważnych chorób m.in. nowotworowych, wymagających nierzadko interwencji chirurgicznej i jej skutków w postaci przetoki (stomy).

Dla celów przemysłowych inulina jest wyodrębniana z korzeni cykorii podróznika i bulw słonecznika bulwiastego. Zarówno inulina jak i inne fruktany są oczywiście w różnych ilościach, częścią normalnej diety człowieka, gdyż występują w roślinach spożywczych i warzywach oraz w roślinach leczniczych. Pojawiają się także preparaty i przetwory zawierające fruktany, należy jednak wymagać ażeby informowały one rzetelnie na opakowaniach i ulotkach o jakościowej i ilościowej zawartości fruktanów.

Oznaczanie inuliny i innych fruktanów w materiale roślinnym i zawierających je substancjach i preparatach.

Aktualnie do oznaczeń jakościowych fruktanów używa się metod chromatograficznych głównie TLC z zastosowaniem odpowiednich odczynników wywołujących np. kwasu fosforomolibdenowego (niebieskie zabarwienie) lub orcyholu (pomarańczowe zabarwienie ketoz) oraz od niedawna HPLC w warunkach faz odwróconych wobec substancji wzorcowych. Oznaczania ilościowe w przeważającej ilości przypadków są oparte o wcześniejszą hydrolizę kwasową lub enzymatyczną inuliny a następnie reakcje uwolnionej fruktozy z szeregiem odczynników np.: difenylaminą, kwasem 3-idolilooctowym czy odczynnikiem antronowym i oznaczenie kolorymetryczne. Od niedawna stosuje się metodę HPLC z detekcją elektrochemiczną lub refraktometryczną, również poprzedzaną hydrolizą fruktanów. Niewątpliwy postęp stanowi zastosowanie w oznaczeniach HPLC detekcji laserowo-fotodyspersyjnej, ten sposób umożliwia bezpośrednie oznaczenie zawartości inuliny bez wcześniejszej hydrolizy tego fruktanu. Dodatkowo jest to oznaczenie szybkie i dokładne pozwalające na określenie zawartości inuliny w moczu i osoczu krwi podczas stosowania inuliny w badaniu czynności nerek. Powyższa metoda stwarza perspektywę rozszerzenia jej stosowania do

oznaczania zawartości fruktanów w innych substancjach i przetworach.

Niektóre ważniejsze rośliny zawierające inulinę i fruktany.

Cichorium intybus L. - korzeń cykorii, cykoria podróżnik z rodziny *Asteraceae*. Bylina występująca powszechnie w Europie północnej, północnej Afryce i Azji do jeziora Bajkał, u nas często spotykana, łąki, pastwiska, suche nieużytki, wzdłuż torów kolejowych. Do produkcji namiastek kawy uprawia się odmianę *C. intybus* var. *Sativum* = var. *radicosum*, o silnie rozwiniętym korzeniu, który zawiera do 40% inuliny. Po wyciśnięciu soku z korzenia inulina krystalizuje, następnie poddaje się ją dalszemu oczyszczeniu. Substancja (surowiec) zawiera także związki goryczowe pochodne terpeny, które nadają silnie gorzki smak naparom wodnym - herbatkom z korzenia. Korzeń cykorii jest stosowany jako naturalny lek goryczowy, poprawiający łaknienie i ułatwiający wchłanianie.

Bulwy słonecznika bulwiastego - *Helianthus tuberosus* L. - topinambur z rodziny *Asteraceae*. Pochodzi z Ameryki północnej, u nas czasem uprawiany, zawiera średnio 43% inuliny. W Ameryce bulwy tej rośliny stanowiły pożywienie Indian, pełniły rolę ziemniaków, które obecnie zastąpiły słonecznik bulwiasty. W Europie bulwy słonecznika są używane do sałatek i zup głównie we Francji, w Polsce bardzo mało znane.

Korzenie dalii ogrodowej, georginii - *Dahlia variabilis* Desf. z rodziny *Asteraceae*. W bulwiasto zgrubiałych korzeniach występuje do 40% inuliny. Roślina pochodzi z Meksyku, gdzie jej korzenie stanowiły pożywienie tamtejszych Indian zastępując ziemniaki. Sprowadzona w 18 wieku przez Hiszpanów do Europy jako roślina jadalna i pastewna, przegrała w konkurencji z ziemniakami. U nas uprawiana jako popularna roślina ozdobna, koszyczki kwiatostanowe niekiedy bardzo duże i pełne o różnej barwie: czerwonej purpurowej, białej, występują liczne odmiany i mieszańce.

Cebule czosnku - *Allium sativum* L. i cebula ogrodowa - *Allium cepa* L. z rodziny *Liliaceae*. Zawierają inulinę a cebula ogrodowa zawiera ponadto oligofruktozę - neokestozę oraz podobnie jak czosnek siarczki allilowe pochodne cysteiny. Siarczki allilowe po rozpadzie enzymatycznym dają allicynę i ajoeny wykazujące działanie m.in. przeciwniażdżycowe. Powyższe siarczki mogą działać drażniąco na przewód pokarmowy, szczególnie u osób ze schorzeniami tego organu, jednak po wygotowaniu rozdrobnionych cebul ulegają usunięciu z parą wodną, a pozostałość stanowi swoisty krem bogaty w inulinę i oligofruktany.

Cebule porów z *Allium porrum* L. z rodziny *Liliaceae*, przypuszczalnie roślina pochodzi z terenów śródziemnomorskich, obecnie pospolicie uprawiana w Europie i Ameryce północnej. Inulina występuje głównie w podłużnych białych cebulach poru, które zawierają również siarczki allilowe, które mogą działać drażniąco na przewód pokarmowy, podobnie jak w cebuli. Po rozdrobnieniu cebul i wygotowaniu siarczki jako związki lotne ulegają usunięciu, a pozostałość stanowi bogaty w inulinę gęsty krem, dobre dietetyczne źródło inuliny.

Wężymord, czarny korzeń - *Scorzonera hispanica* L. z rodziny *Asteraceae* w Polsce rzadko spotykany w zaroślach i łąkach leśnych, czasem uprawiany. Pochodzi

z rejonu morza śródziemnego, używany jako jarzyna i do wyrobu namiastek kawy.

Korzeń łopianu - *Arctium lappa* L. z rodziny *Asteraceae*, w Polsce występują trzy odmiany, pospolity chwast i roślina lecznicza. Korzeń zawiera do 45% inuliny i jest stosowany jako środek moczopędny i wzmagający przemianę materii.

Korzeń mniszka - *Taraxacum officinale* Web., z rodziny *Asteraceae* pospolity w Europie i Polsce, roślina lecznicza, korzeń należy do substancji (surowców) goryczowych ze względu na zawartość m.in. laktonów seskwiterpenowych, zawiera średnio 24% inuliny.

Kwas foliowy z suplementów czy z pożywienia ?

W aptekach od bardzo już dawna są dostępne preparaty kwasu foliowego, zalecane przez lekarzy w różnych dawkach, m.in. chorym z zaburzeniami krwiotworzenia, a obecnie pytają o nie także młode, zdrowe kobiety w okresie prokreacyjnym. Spróbujmy się więc zastanowić dlaczego akurat tą witaminą tak dużo osób się interesuje.

Kwas foliowy jest związkiem macierzystym dla wielu pochodnych określanych nazwą foliany (folacyna, witamina B₉, witamina M). Należą one do witamin grupy B rozpuszczalnych w wodzie. Powszechnie występują w żywności pochodzenia roślinnego i zwierzęcego, a w prawidłowo zestawionej diecie nie powinno ich brakować dorosłemu, zdrowemu człowiekowi. Skąd więc takie zainteresowanie syntetycznym kwasem foliowym dostępnym w postaci różnych suplementów diety?

Podstawowym związkiem w grupie folianów jest kwas foliowy nazywany także kwasem pteroilomonoglutaminowym. Jest on zbudowany z kwasu pteroinowego (2-amino-4-hydroksy-6-metylopterydyny) połączonego wiązaniem amidowym z jedną cząsteczką kwasu L(+)-glutaminowego. Przez podłączenie następnych reszt kwasu glutaminowego tworzą się pochodne zawierające 2, 3 lub 4 cząsteczki kwasu glutaminowego. Występują w nich także różne podstawniki np.: grupa metylenowa lub formylowa i powstają następne pochodne. Nie poznano dotychczas prawdopodobnie wszystkich folianów, ale wiadomo, że pochodne nie zawierające kwasu glutaminowego, takie jak: kwas pteroinowy lub rizoptyryna nie wykazują aktywności biologicznej. Spośród wszystkich folianów najwyższą aktywność biologiczną wykazuje kwas foliowy ale aby został on uwolniony, wcześniej w jego pochodnych musi nastąpić redukcja pierścienia pirazynowego, która prowadzi do uwolnienia kwasów: 5,6,7,8-tetrahydrofoliowego lub 7,8-dihydrofoliowego. Redukcja następuje przy współudziale cyjankobalaminy (witaminy B₁₂) i enzymu dehydrogenazy tertahydrofolianowej [1].

Kwas dihydrofoliowy, także dzięki aktywności reduktazy dihydrofolianowej (dehydrogenazy tetrahydrofolianowej) i przy współudziale NADPH⁺, przechodzi w kwas tetrahydrofoliowy czyli tetrahydrofolian. Kwas ten jest głównym metabolitem kwasu foliowego i spełnia funkcję koenzymu. Jest biorcą jednowęglowych grup: metylowej, metylenowej, formylowej i m.in. przenosi je na odpowiednie akceptory. Są one wykorzystywane do syntezy puryn, pirymidyn i niektórych aminokwasów. Reduktaza dihydrofolianowa ma swoich syntetycznych inhibitorów, którymi są substancje chemiczne stosowane jako leki. Najsilniejszym z nich jest metotreksat, chemioterapeutyk stosowany w leczeniu nowotworów. Inne to: pirymetamina-lek przeciwmalaryczny

i trimetoprim wykazujący działanie bakteriobójcze [2].

W wielu reakcjach enzymatycznych niezbędna jest aktywność enzymów folianozależnych. Do enzymów tych należy syntaza tymidylanowa, która wykorzystuje tetrahydrofolian jako dawcę grupy metylowej w syntezie tyminy, adeniny i guaniny, a tym samym uczestniczy w syntezie kwasów nukleinowych. Takimi enzymami są także: hydroksymetylotransferaza serynowa katalizująca przemianę seryny w glicynę oraz syntaza metioninowa (metylotransferaza tetrahydropteroiloglutaminowa) katalizująca remetylację homocysteiny do metioniny. W tym ostatnim procesie metionina początkowo ulega demetylacji do homocysteiny. Uwolniona grupa metylowa bierze udział w reakcjach metylacji fosfolipidów, białek, wielocukrów, katecholamin, karnityny, DNA i RNA. Około połowa powstałej homocysteiny, w obecności witaminy B₆, ulega przemianie do cysteiny, a druga połowa - remetylacji do metioniny. Proces ten jest bardzo złożony i zachodzi w obecności witaminy B₁₂ i S-adenozylometioniny (SAM) [2,3].

Kwas tetrahydrofoliowy wraz z cyjankobalaminą uczestniczy w syntezie krwinek czerwonych w szpiku kostnym i jest prekursorem syntezy hemoglobiny [1].

Foliany zawarte w pożywieniu wchłaniane są po uprzedniej hydrolizie przebiegającej z udziałem enzymu koniugazy. Wolny kwas foliowy, natomiast wchłanianie się szybko w górnej części jelita cienkiego. Dotyczy to zarówno kwasu zawartego w pożywieniu jak i w suplementach diety. Jest jednak tak, że kwas foliowy z suplementów wchłanianie się prawie w 100%, a kwas foliowy wolny z pokarmów w 70-90 %, natomiast foliany przyswajają się tylko w 30-50 % [1].

Produktami spożywczymi bogatymi w kwas foliowy i jego pochodne są: wątroba, ciemnozielone warzywa liściaste: szpinak, brukselka, brokuły, kalafior, ale także otręby, bób, kielki zbóż.

Z uwagi jednak na fakt, że to wolny kwas foliowy jest dobrze przyswajalny dobrymi jego źródłami są tylko te produkty, które zawierają foliany wolne. Poniżej zestawiono produkty, które zawierają duże ilości folianów ogółem i folianów wolnych.

Foliany są bardzo wrażliwe na działanie wysokich temperatur, promieni słonecznych i kwaśne środowisko. Straty tej witaminy są bardzo duże podczas przetwarzania i obróbki kulinarnej, zwłaszcza w dużej ilości wody i mogą dochodzić do 50-90 %. Świeże warzywa już po 3 dniach przechowywania tracą do 70% folianów. Obliczono, że średnia zawartość folianów w całodziennej racji pokarmowej w różnych krajach waha się w granicach 95-562 mcg, a w naszym kraju w granicach 162-680 mcg. Ocenia się, że w tym zawartych jest ¾ trudno przyswajalnych poliglutaminianów [4].

Zapotrzebowanie na kwas foliowy jest zróżnicowane w zależności od wieku, płci, stanu fizjologicznego. W tabeli 2 przedstawiono przyjęte dla poszczególnych grup ludności w naszym kraju zapotrzebowanie na poziomie bezpiecznym.

Tab. 1. Zawartość folianów ogółem i folianów wolnych (mcg/100g produktu wg Tabel Wartości Odżywczych IŻŻ 1998)

Produkt spożywany	Foliany ogółem	Foliany wolne
Groch suchy	133,0	69,0
Fasola biała	110,0	25,0
Wątroba wieprzowa	100,0	53,0
Kapusta biała	78,0	52,0
Jaja	65,0	46,0
Pomidory	39,0	25,0
Chleb pszenny	25,4	4,0
Ziemniaki	19,0	11,0
Kasza jęczmienna	19,0	8,6
Dorsz	18,0	6,0
Truskawki	17,0	12,0
Halibut	13,0	4,5
Mięso drobiowe	8,0	4,0
Jabłka	8,0	3,0
Mleko pełne	5,0	4,0
Cielęcina	5,0	4,0

Ustalono natomiast, że minimalne zapotrzebowanie na foliany dla osoby dorosłej wynosi 100 mcg/os [5].

Niedobór kwasu foliowego wykrywany jest częściej w różnych populacjach niż niedobór witaminy B₁₂. Diagnozowany jest on zarówno wśród małych dzieci, młodzieży w okresie dojrzewania, kobiet ciężarnych jak i u ludzi starszych.

Główne przyczyny niedoboru folianów w organizmie człowieka to: niska podaż tej witaminy z pożywieniem; zwiększone zapotrzebowanie w okresie ciąży i karmienia; zaburzenia w procesie wchłaniania; nadużywanie alkoholu; przyjmowanie leków wchodzących w interakcję z kwasem foliowym, np.: leki przeciwdrgawkowe: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i leki przeciwzapalne; niektóre schorzenia, m.in. leukemia, niedokrwistość hemolityczna, choroby nowotworowe [1,2].

Objawami niedoboru są: niskie stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi i w erytrocytach, wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi, a także postępująca niedokrwistość megaloblastyczna z charakterystycznymi jej cechami klinicznymi [2].

Konsekwencje niedoboru kwasu foliowego w organizmie człowieka są zróżnicowane w zależności od wieku i stanu fizjologicznego. Niedobór tej witaminy występujący u kobiet w okresie bezpośrednio przed zajściem w ciążę i w okresie ciąży prowadzi do poważnych zaburzeń rozwoju płodu, które wynikają z niedorozwoju układu nerwowego, a zwłaszcza mózgu i rdzenia kręgowego [6]. Wady cewy nerwowej dzieli się na dwie grupy: bezmózgowie oraz przepukliny mózgu i rdzenia. Prowadzą one do

Tab. 2. Zapotrzebowanie na foliany wg Norm Żywnienia IŻŻ 2008

Grupa ludności	Zapotrzebowanie na poziomie zalecanym (mcg/dzień/osobę)
niemowlęta 0,5-1r.	65-80
dzieci 1-9lat	130-300
dziewczęta 10-18 lat	300-400
chłopcy 10-18 lat	300-400
mężczyźni > 18lat	400
kobiety > 18 lat	400
kobiety ciężarne	600
kobiety karmiące	500

zamierania płodu lub śmierci noworodka, a u dzieci urodzonych występuje najczęściej wodogłowie oraz deformacje stawów kończyn dolnych i kręgosłupa. Powstają one już w pierwszym miesiącu ciąży, wtedy gdy rynienka nerwowa tworząca się z komórek ektodermy nie zamyka się w cewę. Komórki nerwowe, w miejscu niedomykania się cewy, nie przekształcają się w pełni sprawne, dojrzałe struktury co prowadzi do tworzenia się w tym obszarze przepukliny oponowo rdzeniowej. Nieprawidłowy rozwój układu nerwowego jest zawsze połączony z ubytkami tkanek pokrywających, m.in. opony twardej, ale także ubytkami mięśni i skóry [7]. Uważa się, że predyspozycja do urodzenia dziecka z takimi wadami jest dziedziczna. Kobietom z rodzin obciążonych dziedzicznie występowaniem wad cewy nerwowej zaleca się przyjmowanie 4 mg kwasu foliowego dziennie co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zajściem w ciążę oraz suplementację diety takimi samymi dawkami witaminy do końca pierwszego trymestru ciąży. W profilaktyce wad cewy nerwowej uznano, że wszystkie kobiety w wieku rozrodczym powinny, równocześnie z spożywaniem produktów bogatych w kwas foliowy, przyjmować 0,4 mg tej witaminy dziennie. Jest to szczególnie ważne w okresie co najmniej miesiąca przed planowanym zajściem w ciążę i w pierwszych jej 12 tygodniach. W Polsce co roku rodzi się 2-3 dzieci na 1000 żywych urodzeń z wadami cewy nerwowej. Umieralność z powodu tych wad sięga 0,89/1000 żywo urodzonych noworodków [7]. Ocenia się, że wprowadzenie w Kanadzie i w Stanach Zjednoczonych obowiązkowego wzbogacania produktów zbożowych w kwas foliowy i suplementacji diety kobiet w okresie prokreacyjnym spowodowało istotny spadek urodzeń noworodków z wadami cewy z 1,58 na początku lat 90-tych do 0,85/1000 żywych urodzeń w roku 2003 [8,9].

Występujący w późniejszym wieku niedobór tej witaminy także niekorzystnie wpływa na funkcjonowanie układu nerwowego u człowieka i może prowadzić do zmian w szpiku kostnym, atrofii mózgu. Zmiany te objawiają się nasilającą się depresją, trudnościami w zasypianiu, niekiedy nadpobudliwością. W ostatnich latach zwrócono uwagę na to, że niedobór kwasu foliowego jest czynnikiem nasilającym rozwój zaburzeń neuropsychiatrycznych przebiegających z demencją i zaburzeniami funkcji poznawczych. Tłumaczy się to wzrostem stężenia homocysteiny we krwi przy niedoborach folianów i nasilaniem się miażdżycy tętnic mózgowych. Współlistniejące zakrzepy prowadzą do

niedokrwienia dużych obszarów mózgu i prawdopodobnie prowokują także rozwój choroby Alzheimera [10, 11].

Hiperhomocysteinemia towarzysząca niedoborom kwasu foliowego stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Homocysteina nagromadzona w krwi w dużych stężeniach uszkadza komórki śródbłonna naczyń krwionośnych i pobudza rozrost komórek mięśni gładkich w ścianie tętnicy. W efekcie postępuje zwyrodnienie ściany naczyń i uszkodzenia tkanki łącznej. Homocysteina jest także czynnikiem prowokującym stres oksydacyjny. Powstające wolne rodniki nasilają oksydację LDL-cholesterolu i stan zapalny [12].

W Stanach Zjednoczonych już w roku 1999 ustalono zalecenia w leczeniu hiperhomocysteinemii, w których postuluje się suplementację i /lub spożycie z diety; 400 mcg/dzień kwasu foliowego, 6 mcg/dzień witaminy B₁₂ i 2 mg/dzień witaminy B₆. Przez następne lata nie uzyskano jednak potwierdzenia, że taka suplementacja diety przynosi wymierne efekty w zmniejszeniu niekorzystnego wpływu hiperhomocysteinemii na stan naczyń krwionośnych. W zaleceniach NCEP z 2002 r zwrócono już tylko uwagę na konieczność spożycia folianów w produktach spożywczych w ilości 400/mcg dziennie [13,14].

W badaniach NATPOL plus wykonanych w naszym kraju w roku 2002, w których przebadano ponad 3 tysiące dorosłych Polaków stwierdzono, że częstość występowania hiperhomocysteinemii w grupie powyżej 59 roku życia była wysoka i wynosiła 29% [15]. Stąd też w ostatnich latach dopuszczono w naszym kraju kwas foliowy do wzbogacania produktów zbożowych, chociaż nie jest to wzbogacanie obligatoryjne.

Najwięcej kontrowersji w ostatnich latach wzbudzają zarówno wyniki badań wykazujące niekorzystny wpływ niedoborów folianów w organizmie na powstawanie różnych nowotworów ale także obserwacje skutków stosowania suplementacji dużymi dawkami tej witaminy w profilaktyce nowotworów. Badania epidemiologiczne wykazują odwrotną korelację pomiędzy niskim stężeniem folianów w organizmie a ryzykiem rozwoju niektórych nowotworów, m.in.: jelita grubego, żołądka, trzustki, płuc, szyjki macicy, jajników. Niedobór folianów pobudza rozwój nowotworów prawdopodobnie przez zaburzenie syntezy DNA, obniżenie tempa metylacji tego kwasu i zmniejszenia zdolności do naprawy uszkodzonych fragmentów chromosomów [16,17]. Stosując w badaniach klinicznych u chorych na te nowotwory suplementację diety dużymi dawkami kwasu foliowego 800-1000 mcg/dzień nie uzyskano jednak statystycznie istotnych wyników świadczących o poprawie stanu chorych w porównaniu z placebo. Wykazano natomiast, że pobranie z pożywieniem około 400 mcg folianów w ciągu dnia zmniejszało w badaniu kilkuletnim ryzyko rozwoju nowotworu prostaty i nowotworu szyjki macicy [16]. Są także dowody naukowe na to, że spożywanie żywności wzbogacanej w kwas foliowy i przyjmowanie suplementów tej witaminy, a także preparatów wielowitaminowych ją zawierających nasila ryzyko rozwoju nowotworów prostaty i gruczołu piersiowego. Stwierdzono, że zagrożenie rozwojem guzów prostaty wzrasta u mężczyzn stosujących suplementację dawkami 800-1000 mcg/dzień o ponad 50% w stosunku do przyjmujących dawki 400 mcg/dzień. Wyniki niektórych badań wykazały wzrost liczby nowotworów gruczołu piersiowego wśród kobiet stosujących suplementację dużymi dawkami kwasu foliowego i spożywających produkty wzbogacane w tę witaminę.

Ich autorzy wskazują jednak, że zależności te nie są istotne statystycznie dla całej populacji, ale w grupie kobiet stosujących suplementację i pijących alkohol codziennie taka istotna zależność istnieje. Badania na zwierzętach wykazują, że duże dawki kwasu foliowego uwalniające liczne grupy metylowe nasilają metylację kwasów nukleinowych i może wystąpić inaktywacja genów hamujących proces nowotworzenia [16].

W świetle powyższych danych nasuwa się oczywiste pytanie dotyczące uzasadnienia suplementacji kwasem foliowym prawidłowo urozmaiconej i zbilansowanej diety. Wielu naukowców uważa, że ilości tej witaminy dostarczane w pożywieniu, przy zadbaniu o spożycie świeżych, nieprzetworzonych warzyw są dla poszczególnych grup ludności wystarczające. Inaczej jednak jest w okresie ciąży i karmienia kiedy zapotrzebowanie na foliany wzrasta i wtedy suplementacja jednorazowymi dziennymi dawkami kwasu foliowego (0,4mg/dzień) jest uzasadniona.

Piśmiennictwo:

1. Gertig H., Przysławski J.: Bromatologia. Zarys nauki o żywności i żywieniu człowieka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
2. Moszczyński P., Pyć R.: Biochemia witamin. Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa 1998.
3. Gawęcki J. (red.): Witaminy. Wyd. A R, Poznań 2002.
4. Gawęcki J., Hryniewiecki L. (red.): Żywienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998.
5. Ziemiański Ś., Bułhak- Jachymczyk B, Budzyńska-Topolowska J., Panczenko Kresowska B., Wartanowicz M.: Kwas foliowy w pożywieniu właściwości, zapotrzebowanie. Żyw. Człow. Metab. 1994, 21, 303-338.
6. Boyles A.L., Billups A.V., Deak K.L., Siegel D. G.: Neural tube defects and folate pathway genes: family based association tests of gene-gene and gene-environment interactions. *Envir. Health Prosp.* 2006, 114 (10), 1547-1553.
7. Strzyżewski K.: Wady cewy nerwowej: rozpoznawanie, następstwa i leczenie. <http://www.chirurgia.poznet.pl>
8. De Wals PH., Tairou F., Van Allen M.I.: Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *New Engl. J. Med.* 2007, 367 (2), 135 - 146.
9. Kim Y, I.: Folic acid fortification and supplementation- good for some but not so good for others. *Nutr. Rev.* 2007, 65 (11), 504 - 512.
10. Folstein M., Liu T., Peter I., Buel J., Arsenault L., Scott T., Qiu W.W.: The homocysteine hypothesis of depression. *Am. J. Psych.* 2007, 164 (6), 861 - 866.
11. Shea T.B.: Folate, the methionine cycle and Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2006, 9, 359-360.
12. Naruszewicz M.: Homocysteina w patogenezie miażdżycy. *Czyn. Ryz.*, 2005, supl. 11, 4-5.
13. Malinow M.R., Bostom a.G., Krauss R.M.: Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. *Circulation*, 199, 99 (1), 178-182.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Final Raport NIH Publication No. 02-5215, 2002.
15. Zdrojewski T., Wyrzykowski B.: Homocysteina i inne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca w populacji Polaków w świetle badania NATPOL plus. *Czyn. Ryz.* 2005, 80 (5), 1123 - 1128.
16. Kim Y. I.: Does a high folate intake increase the risk of breast cancer?: *Nutr. Rev.* 2006, 64(10) 468 - 475.
17. Tworoger S.S., Hecht J.L., Giovannucci E., Hankinson S.E.: Intake of folate and related nutrients in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2006, 163 (12), 1101-1111.

ustroju lub jego fragmentu albo zmodyfikowanego produktu (toksoid), oczyszczonego antygeny (szczepionka podjednostkowa) lub szczepionka wyprodukowana drogą inżynierii genetycznej. Powoduje to uruchomienie w organizmie wyższym mechanizmów odpornościowych typu humoralnego lub komórkowego. Swoiste zapobieganie [5, 10].

Uodpornienie bierne obejmuje podanie surowicy odpornościowej. Biorca otrzymuje przeciwciała wytwarzane w organizmie zwierząt lub człowieka. Swoiste leczenie [10].

Szczepienia ochronne (immunoprofilaktyka) krótki rys historyczny.

Pierwsze szczepienia ochronne wykonywali Chińczycy i Hindusi już w XV wieku p. n. e. podając donosowo (wariolizacja) wysuszone strupy ospow, które u osób przeżywających ten zabieg chroniły przed ostrym atakiem choroby. Przełomowym był rok 1798 w którym E. Jenner opracował szczepionkę przeciw ospie prawdziwej (*variola vera*) stosując do szczepień wirusa krowianki. Około 80 lat później Ludwik Pasteur opracowuje skuteczne szczepionki zawierające atenuowane (odczadliwione) zarazki wąglika oraz wirusa wścieklizny. Należy również stwierdzić, że w 1886 roku w Warszawie powstaje pierwsza stacja szczepień ochronnych, której założycielem był Odo Bujwid uczeń Pasteura i Kocha.

WHO szacuje, że corocznie około 3 mln dzieci umiera z powodu chorób, którym można zapobiec przez stosowanie skutecznych szczepień np. przeciwko wirusom odry, WZW typu B, grypie, wirusom herpes lub różyczce itp. [5]. Należy brać pod uwagę również powikłania i późne następstwa zakażeń np. wirusami odry, świnki lub różyczki [5]. Hyde [5] stwierdza, że teżec noworodków któremu możnaby zapobiec przez szczepienia ochronne DiPerTe oraz w wyniku higienicznego zabezpieczenia pepowiny, na skutek niewłaściwego postępowania, zabija około 500 tysięcy dzieci na świecie rocznie.

Typy uodpornienia : wyróżniamy dwie kategorie uodpornień :

Uodpornienie czynne jest stosowane przede wszystkim w celach zapobiegawczych (immunoprofilaktyka), obecnie jednak istnieje koncepcja stosowania szczepionek w celach leczniczych (immunoterapia). W immunoprofilaktyce mogą być stosowane następujące kategorie szczepionek :

- szczepionki złożone z zabitych drobnoustrojów np. szczepionka przeciw ksztuścowi, Salmonella, wirusowi polio (Salka). Szczepionka jest podawana domięśniowo lub podskórnie IPV (*inactivated polio vaccine*). Powoduje powstanie przeciwciał głównie IgG i IgM. Sposób zabicia drobnoustrojów musi być przeprowadzony tak aby zachować immunogenność preparatu.

- szczepionki zawierające żywe atenuowane (odczadliwione) drobnoustroje np. szczepionka BCG, szczepionka przeciw różyczce, odrze i polio (Sabina-Koprowskiego). Jest to doustna szczepionka (*OPV- oral polio vaccine*). Wywołuje odporność swoistą, miejscową polegającą na powstawaniu w błonach śluzowych przeciwciał klasy IgA, oraz pojawienie się w krwioobiegu IgG i IgM podawana dzieciom w 6 roku życia.

- szczepionka złożona z produktów wytwarzanych przez bakterie (toksoidy albo anatoksyny). Klasycznymi szczepionkami tej grupy są anatoksyna błonicza (Di) i anatoksyna tężcowa (Te) zawarte w szczepionce poliwalentnej Di Per Te.

- szczepionki zawierające tylko określone fragmenty (antygeny) tzw. szczepionki podjednostkowe [9] np. szczepionka przeciw *Neisseria meningitidis* typu C (Neis Vac C), która zawiera polisacharydy otoczkowe, szczepionka przeciwko *Haemophilus influenzae* sporządzona z oczyszczonych wielocukrów otoczkowych. W ostatnich latach prowadzone są intensywne próby, których celem jest uzyskanie skutecznych szczepionek podjednostkowych zawierających oczyszczone białka chorobotwórczych drobnoustrojów.

- szczepionki genetyczne. Najlepiej poznaną i w praktyce stosowaną jest szczepionka skierowana przeciw WZW typu B, którą podaje się domięśniowo w ciągu 24 h po urodzeniu. Szczepionka ta jest skonstruowana następująco: w cząstce wirusa występuje antygen powierzchniowy HBsAg odpowiedzialny za powstawanie przeciwciał anty HBsAg. Powstawanie tego powierzchniowego antygeny w wirusie znajduje się pod kontrolą genu S. Gen ten został „wycięty” przy pomocy enzymów restrykcyjnych i wmontowany do materiału genetycznego komórek drożdży piekarniczych. Transgeniczne komórki drożdży wytwarzają ten antygen na powierzchni, który po oczyszczeniu służy jako szczepionka chroniąca przed WZW typu B.

Tab.1 Odra w Polsce w latach 1960-2002. Liczba zachorowań i zgonów.

Rok	Zachorowania	Zgony
1960-1964	124 492	255
1965-1969	131 432	168
1970-1974	125 572	94
1975-1979	84 073	37
1980-1984	24 882	6
1985-1989	6 806	1
1990	56 471	12
1991	2 419	1
1992	3 695	-
1993	1 410	-
1994	864	-
1995	752	-
1996	639	-
1997	338	-
1998	2 255	1
1999	99	-
2000	77	-
2001	133	-
2002	34	-

Znaczenie szczepionek można prześledzić na przykładzie uodpornienia dzieci przeciwko odrze (tabela1), gdzie przedstawiono występowanie zakażeń oraz liczbę zgonów przed i po wprowadzeniu szczepień w 1975 roku. Jak widać po roku 1975 liczba zakażeń szybko uległa obniżeniu wyjątek stanowiły lata 1990- 98. od roku 1992 nie zaobserwowano praktycznie zgonu dzieci na odrę [4].

W tabeli podano 12 szczepionek o światowym zasięgu [7].

Tab. 2 12 najważniejszych szczepionek

Szepionka	Wskazania
Prevnar	pneumokoki
Varivax	ospa wietrzna
Gardasil	HPV
Vaxigrip/Fluzone	grypa
Fluvirin	grypa
Engerix B	WZW B
Twinrix	WZW A/B
Pneumovax	pneumokoki
Havrix	WZW A
Fluarix	Grypa
Infanrix	blonnnica, tężec, krztusiec, wzv B, poliomyelitis i <i>Haemophilus</i> typ b
NeisVac-C	meningokoki grupy C

Co roku na świecie choruje na grypę ok. 100mln ludzi. W samych Stanach Zjednoczonych na grypę zapada od 17-50 mln ludzi. W konsekwencji daje to od 165 milionów do 233 milionów choro-bo-dni, 314 tys pacjentów musi być hospitalizowanych oraz od 20 do 40 tysięcy umiera [3]. Powikłania pogrypowe obejmują min. : powikłania neurologiczne, zakażenia drobnoustrojami, które mogą powodować zapalenia płuc i oskrzeli szczególnie u niemowląt i dzieci. Zakażenia *Haemofilus influenza* mogą występować niezależnie od wieku pacjenta. Prof. dr hab. L. Brydak, specjalistka z zakresu zakażeń i leczenia grypy, wymienia szereg wskazań do szczepień [3]:

- osoby w wieku ponad 50 lat
- przewlekłe choroby: układ oddechowy i układ sercowo naczyniowy
- Kobiety, które w najbliższym sezonie epidemicznym grypy będą w drugim lub trzecim trymestrze ciąży.

Szczepieniami powinny być objęte osoby z następujących grup pracowniczych :

- lekarze, pielęgniarki, aptekarze itp.
- pracownicy służb publicznych: np. policjanci, konduktorzy itp..

Aktualnie poważnym problemem staje się zapobieganie powstawaniu raka szyjki macicy w którym czynnikiem etiologicznym jest wirus HPV (*Human papilloma virus*). W Polsce w roku 2007, 1850 kobiet zmarło na raka szyjki macicy[1]. Rak szyjki macicy

rozwija się latami nie dając początkowo żadnych objawów. Zakażenie HPV występuje nawet u nastolatków (12-19 lat). Szczyt zachorowań występuje u kobiet w wieku 45-50 lat. Zmiany przedrakowe rozwijają się u około 100 tys., u około 8 tys. powstaje forma przedinwazyjna zaś u 1600-1800 występuje postać inwazyjna raka szyjki macicy. Wirus HPV jest główną przyczyną choroby. Najgroźniejsze są serotypy 16 i 18 (na około 200 serotypów opisanych dotychczas). Należy podkreślić, że inne serotypy: 6 i 11 wywołują nowotwory sromu i prącia oraz kłykciny kończyste [1]. Profesor Sławomir Majewski prezes Polskiego Towarzystwa Zakażeń HPV rekomenduje szczepionki skierowane przeciwko tym 4 serotypom HPV. W Polsce dostępne są dwie szczepionki i obie chronią przed zakażeniem HPV. Szczepionka CERVIX chroni przed HPV typu 16 i 18 [1]. Polki niechętnie poddają się profilaktycznym badaniom cytologicznym [1]. Badania cytologiczne oraz szczepienia przeciwko HPV mogą zmienić niechlubną pozycję Polski w świecie pod względem zapadalności i śmiertelności spowodowanej rakiem szyjki macicy. Europejskie Stowarzyszenie Raka Szyjki Macicy zaleca szczepienie dziewcząt i chłopców w wieku od 9 do 15 lat oraz kobiet w wieku od 16 do 26 rokiem życia. Aby uzyskać pozytywny rezultat należy przyjąć trzy dawki szczepionki w ciągu 6 miesięcy. Aktualny koszt szczepionki to 1500 zł za zakup trzech dawek. Szczepionka ta nie jest refundowana przez NFZ [1].

Dotychczas wiele wątpliwości budzi czas działania szczepionki. Nie wiemy kiedy poziom przeciwciał osiąga szczyt i jak długo się on utrzymuje.

Szczepionki terapeutyczne [9] Dane pochodzące z ostatnich lat wskazują, że długotrwałe zakażenie wywołane przez pewne drobnoustroje może zwiększyć występowanie chorób nowotworowych np. długotrwałe nosicielstwo pałeczek *Salmonella* może powodować wystąpienie nowotworu woreczka żółciowego. *Helicobacter pylori*, który produkuje toksynę wakuolizacyjną VacA jest odpowiedzialny za powstawanie nowotworów żołądka. Drobnoustrój ten został zaliczony przez WHO jako czynnik carcinogeny. Dlatego też tak dużo uwagi poświęca się opracowaniu tzw. szczepionek terapeutycznych dla ludzi zakażonych u których już wystąpiły objawy chorobowe. Preparaty te będą podawane często z innymi lekami. Podawanie szczepionek terapeutycznych będzie więc wymagało opracowania nowych strategii postępowania.

Szczepionki przyszłości

Jednym z celów nowych typów szczepionek jest udoskonalenie dróg ich podawania z ominięciem stosowania iniekcji. Jest to ważne w przypadku pacjentów cierpiących na igłofobię. Należy brać również pod uwagę fakt, że szczepionki nowej generacji mogłyby być dostępne w krajach rozwijających się. Podawanie doustne szczepionek chroniłoby przed naruszeniem ciągłości skóry i zapobiegało w ten sposób przed wtórnym nadkażeniem bakteriami, grzybami i wirusami [9].

Rośliny transgeniczne [9]

Wcześniej opisano szczepionkę przeciw WZW typu B w wyniku przeniesienia genu S do materiału genetycznego drożdży piekarniczych. Drożdże zawierające antygen

HBsAg są przykładem organizmów transgenicznych. Zjawisko transgenezy jest związane z manipulacjami w obrębie materiału genetycznego, które polegają min. na wbudowywaniu obcych genów do DNA gospodarza. Ten niewątpliwy sukces biologii molekularnej i wakcynologii zachęcił do badań nad uzyskaniem tanich, łatwych w użyciu szczepionek podawanych doustnie. Prowadzone są badania nad roślinami transgenicznymi takimi jak pomidory, sałata, kukurydza lub tytoń do których wprowadzono geny odpowiedzialne za syntezę antygenów przecinkowca cholery, enteropatogennych szczepów *E. coli* lub wirusa wścieklizny. Wyniki tych badań są obiecujące ponieważ zarówno u zwierząt doświadczalnych jak i u ochotników wykazano wyraźną wzmożoną odpowiedź immunologiczną na antygeny po podaniu nowych szczepionek. Inną ciekawą metodą uzyskiwania szczepionek jest wykorzystanie tzw. bakterii probiotycznych np. pewnych bakterii mlekowych takich jak *Lactobacillus* lub *Bifidobacterium*, które kolonizując przewód pokarmowy i pochwę odgrywają istotną rolę w utrzymaniu zdrowia człowieka. Bakterie te przylegają do nabłonka hamują kolonizację tych nisz ekologicznych drobnoustrojami chorobotwórczymi. Powstała koncepcja polegająca na tym aby probiotyki wykorzystać jako nośniki antygenów zarówno bakterii chorobotwórczych jak i wirusów. Prowadzone są np. prace dotyczące wprowadzenia do probiotyków genów odpowiedzialnych za syntezę antygenów: *Helicobacter pylori*, pałeczek *E. coli* oraz rotawirusów [9].

„Cienie bakteryjne”.

Antygeny zlokalizowane na powierzchni drobnoustrojów odgrywają najczęściej główną rolę w wytwarzaniu odporności. W związku z tym przeprowadza się próby polegające na uzyskiwaniu nienaruszonych powłok komórkowych bakterii pozbawionych jednak wnętrza tzw. „cienie bakterii”. Osłony bakterii Gram ujemnych np. *E. coli* lub *Salmonella* składają się z dwóch podstawowych warstw: błony zewnętrznej i błony wewnętrznej. Stosując skomplikowane metody można doprowadzić do trwałego połączenia tych dwóch warstw i utworzenia w nich tunelu. Tunelem tym wypływa zawartość komórki (cytoplazma i kwasy nukleinowe), a ściana komórkowa pozostaje nienaruszona. „Cienie bakteryjne” uzyskano przypadku szczepów *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, *Vibrio cholerae* lub *Klebsiella pneumoniae*. W trakcie doświadczeń polegających na uodpornieniu królików wykazano przy pomocy cieni *V. cholerae*, które chronią zwierzęta przed infekcjami wywołanymi chorobotwórczymi postaciami przecinkowca cholery [6,9].

Adiuwanty.

Termin adiuwant wywodzi się z łacińskiego *adiuvare*- wspomagać. Adiuwant to substancja wzmagająca lub modyfikująca odpowiedź humoralną lub komórkową w porównaniu z podaniem osobie szczepionej samego antygeny. W szczepionkach stosowane są najczęściej w charakterze adiuwantów sole aluminium i fosforanu wapnia. Aktualnie prowadzone są badania dotyczące wykorzystania w charakterze adiuwantów

substancji pochodzenia bakteryjnego np. białek błony zewnętrznej bakterii, lipopolisacharydów oraz odpowiednio zmodyfikowanych toksyn produkowanych przez szczepy *Escherichia coli* lub *Vibrio cholerae*. [9].

Niechciane pamiątki z wakacji. Szacuje się że ok. 1 mln. Polaków wyjeżdża rocznie do krajów tropikalnych w których występują zagrożenia chorobami egzotycznymi takimi jak malaria, śpiączka afrykańska, ameboza, bruceloza, choroba Chagasa, giardoz, gorączki krwotoczne (np. wirus Ebola), dżuma. Są to potencjalne choroby czyhające na Europejczyków wyjeżdżających do krajów 3-go świata np. Honduras, Indonezja, Indie lub Madagaskar. W krajach tych można zarazić się też zwykłymi chorobami jak dur brzuszny, WZW typu A i B, tężec lub czerwonka. Szansa zarażenia tymi ostatnimi chorobami w krajach egzotycznych jest wielokrotnie większa jak w Polsce. Przyczyną zakażeń mogą być żywność lub woda np. nie należy myć zębów nieprzegotowaną wodą. Specjaliści (w Polsce jest tylko 30 lekarzy specjalistów medycyny morskiej i tropikalnej) zalecają przed wyjazdem szczepienia ochronne. Biura podróży są zobowiązane do udzielenia informacji dotyczących zagrożeń występujących na określonym terenie. Nie wszystkie biura informują o tym ponieważ szczepienia zwiększają koszt wyjazdu średnio o ok. 500 zł. We własnym dobrze pojętym interesie kandydat na turystę po krajach egzotycznych powinien poddać się ochronnym szczepieniom [2]
Szczepienia ochronne są jednym z największych sukcesów współczesnej medycyny. Powszechne szczepienia doprowadziły do znacznego obniżenia zapadalności na choroby zakaźne. Spowodowały całkowitą eliminację ospy prawdziwej jak również do znacznego ograniczenia zakażeń spowodowanych wirusem polio.

Przeciwwskazania do szczepień dla wszystkich szczepionek w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia :

- reakcja anafilaktyczna na poprzednie szczepienie
- ciąża
- wcześniejsza antybiotykoterapia (mniej niż 2 tygodnie od ostatniej dawki)
- choroba o średnim lub ciężkim przebiegu (przeciwwskazanie okresowe)
- stwierdzona lub przebyta choroba zakaźna (okres 2 miesięcy od wyzdrowienia)
- podwyższona temperatura

Przeciwwskazania do BCG :

- pierwotne zaburzenie odporności
- stan po splenektomii
- kliniczne objawy AIDS
- przebyta gruźlica oraz dodatni odczyn tuberkulinowy
- mała masa urodzeniowa (poniżej 2 kg przeciwwskazanie okresowe)

Przeciwwskazania do Di-Per-Te

- gorączka $> 40^{\circ}\text{C}$ w ciągu 48 h po poprzednim szczepieniu
- zespół hipotensyjno hiporeaktywny w ciągu 48h po poprzednim szczepieniu
- drgawki w okresie 72h po poprzednim szczepieniu

- postępujące choroby układu nerwowego i mięśniowego
- wrodzone choroby metaboliczne przebiegające z uszkodzeniem układu nerwowego

Przeciwwskazania do OPV :

- zakażenia HIV u dziecka lub osób kontaktujących się w rodzinie
- stan zaburzonej odporności u dziecka jak i u osób kontaktujących się
- ciąża
- zespół złego wchłaniania jelitowego oraz przewlekła biegunka (można zaszczyć IPV)
- rodzeństwo lub osoby z bliskiego kontaktu poniżej 18 mc życia (brak 4 dawki przypominającej DiTePer uodpornienie niepełne)

Przeciwwskazania do IPV :

- anafilaksja na streptomycynę

Przeciwwskazania do MMR (atenuowana poliwalentna szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce)

- anafilaksja na jaja i neomycynę
- ciąża
- immunosupresja lub niedobory odporności wrodzone lub nabyte
- pobranie gama globulin w okresie do 3 miesięcy przed szczepieniem

Przeciwwskazania do HBV i HIB :

- odczyn hiperergiczny po I dawce szczepienia
- trombocytopenia po I dawce szczepienia

W tym przypadku przeciwwskazania zdarzają się bardzo rzadko. W przypadku wystąpienia wątpliwości u dzieci przewlekłe chorujących na różne schorzenia układowe lub narządowe, konieczne jest objęcie ich opieką w poradni konsultacyjnej ds. szczepień, gdzie lekarz i rodzice (pacjent) mogą zasięgnąć specjalistycznej porady, upewnić się co do swojej decyzji przeprowadzenia immunizacji oraz dostosować indywidualny tok szczepień do potrzeb pacjent [10].

Literatura:

1. Augustynowicz S. : *Jest sposób na zabójcę*. Rynek Zdrowia, 2008, III, 66-72
2. Bęben A. : *Niechciane pamiątki z ciepłych krajów*. Rynek Zdrowia, 2008, III, 80-83
3. Brydak L. : *Monitoring szczepień przeciwko grypie w Polsce i krajach Unii Europejskiej*. Przegląd Epidemiol., 2003, 57, 69-81
4. Czerkowski M.P., Kondej B. : *Odra w 2002 roku*. Przegląd Epidemiol., 2004, 58, 21-27
5. Hyde M.R. : *Immunologia*. Wyd. Urban & Partner, Wrocław, 1997
6. Jalava K., Eko F.O., Riedmann E., Lubitz W. : *Bacterial ghosts as carrier and targeting systems for mucosal antygen delivery*. Expert. Rev Vaccines, 2003, 2, 45-51,
7. Jakubiak L. : *Grożba stymuluje rozwój tego rynku*. Rynek Zdrowia, 2007, 11, 60-64
8. Jankowski S. : *Słownik w Parazytologia i Akarontomologia Medyczna*. (red. A. Deryło) PWN, 2002
9. Wyszynska A., Jagustyn- Krynica E. : *Nowe tendencje w konstrukcji szczepionek podjednostkowych*. Post. Mikrobiol., 2006, 2, 119-134
10. Wysocki J., Czajka H., : *Szczepienia w pytaniach i odpowiedziach*. Wyd. Help & Med., Kraków 2007

Otyłość i jej leczenie

Otyłość jest przewlekłą chorobą metaboliczną o złożonej patogenezie i różnym obrazie klinicznym, która charakteryzuje się patologicznym zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej, u mężczyzn o 22% a u kobiet o 30% ponad prawidłową masę ciała.

Za najlepszy sposób oceny masy ciała uważa się wyznaczenie wskaźnika masy ciała (*Body Mass Index*, BMI, wskaźnik Queteleta). Jest on wyliczany wg następującego wzoru:

$$\text{BMI} = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost [m}^2\text{]}$$

Tab.1. Klasyfikacja nadwagi i otyłości u osób dorosłych wg BMI

Klasa wielkości masy ciała	BMI	Ryzyko powikłań
Niedobór masy ciała	<18,5	Małe, ale ryzyko innych chorób
Prawidłowa masa ciała	18,5-24,9	Przeciętne
Nadmiar masy ciała	≥ 25	Podwyższone:
Nadwaga	25-29,9	nieznacznie
otyłość 1 stopnia	30,0-34,9	umiarkowanie
otyłość 2 stopnia	35,0-39,9	znacznie
otyłość 3 stopnia	$\geq 40,0$	bardzo znacznie

Istotny jest nie tylko sam nadmiar tkanki tłuszczowej, ale także sposób jej rozmieszczenia, określany za pomocą wskaźnika talia/biodro (wskaźnik WHR, *waist to hip circumference ratio*), który jest stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder. Wskaźnik ten różnicuje otyłość na dwa zasadnicze typy: typ brzuszny (androidalny) - wskaźnik WHR: kobiety > 0,8; mężczyźni > 1 oraz biodrowy (ginoidalny) - wskaźnik WHR: kobiety

$\leq 0,8$; mężczyźni $\leq 1,0$.

Szczególnie niebezpieczna jest otyłość brzuszna, stwarzająca ryzyko wystąpienia insulinooporności z hiperinsulinemią, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych (hipercholesterolemii, hipertriglicerydemii) tworzących łącznie tzw. „kwartet śmierci”. Możemy ją bardzo prosto zdiagnozować mierząc obwód pasa [4].

Tab. 2. Wielkości prawidłowe oraz charakteryzujące otyłość brzuszną [4]

Płeć	Obwód pasa/ryzyko powikłań metabolicznych	
	Znaczne	Bardzo znaczne
Mężczyźni	$\geq 94\text{cm}$	$\geq 102\text{cm}$
Kobiety	$\geq 80\text{cm}$	$\geq 88\text{cm}$

Wykopaliska z epoki kamiennej dowodzą, że otyłość towarzyszyła ludzkości od jej początku. Zachowane kamienne figurki, m.in. Venus z Willendorfu i Venus z Dolni Vestonice, znamionuje wyraźna otyłość. Wówczas była ona mechanizmem umożliwiającym przetrwanie, stając się obecnie tylko obciążeniem. Na przestrzeni wieków oceniano ją zwykle dwojako: dla jednych była „ukaraniem” obżarstwem, dla innych synonimem zdrowia i pozycji społecznej. Stanowiła też kanon piękna, co znalazło odbicie w dziełach wielkich mistrzów szczególnie Rubensa („Sąd Parysa”) i Rembranta („Bathsheba”) [32].

Obecnie otyłość oceniana jest wyłącznie jako zjawisko negatywne, stanowiące ogromny problem zdrowotny, z którym zmagają się coraz więcej ludzi.

Z przeglądów epidemiologicznych wynika, że około 50% społeczeństwa z kręgu zachodniej cywilizacji ma nadwagę lub otyłość, 25% zmagają się z tym problemem, a tylko 25% nie ma trudności z utrzymaniem prawidłowej masy ciała. Zdaniem ekspertów WHO otyłość jest epidemią światową początku XXI w. [1, 33].

Podobnie wygląda sytuacja w naszym kraju. Wg badań NATPOL PLUS (Nadciśnienie tętnicze w Polsce plus zaburzenia lipidowe i cukrzyca, 2002) 48% Polek i 58% Polaków ma nadwagę lub otyłość [37].

Jest to niestety zjawisko narastające. Wg prognoz w 2015 r. 700 mln dorosłych będzie otyłych [33, 37].

Te niepokojące prognozy wynikają ze współczesnego stylu życia, który łącznie z predyspozycją genetyczną odpowiada za rozwój otyłości. Przy czym według najnowszych badań kluczową rolę w patogenezie otyłości odgrywają czynniki genetyczne. Defekty genetyczne dotyczą szczególnie regulacji łaknienia i sytości, termogenezy poposiłkowej, a także zawartości i dystrybucji tkanki tłuszczowej.

Obecnie powstaje mapa genów otyłości z prawdopodobnym udziałem około 360 genów. Częstym powodem otyłości jest mutacja i polimorfizm genu receptora melanokortyny typu 4, a niewątpliwie jedną z najważniejszych mutacji genetycznych, które wpływają patologicznie na przemiany w organizmie są mutacje genów kodujących leptynę i receptor leptynowy.

Ta genetyczna determinacja otyłości utrudnia leczniczą regulację BMI, jest jednak ona możliwa [34].

Bezpośrednią przyczyną otyłości jest długotrwale utrzymujący się dodatni bilans energetyczny wynikający z nadmiernego dowozu pokarmu w stosunku do potrzeb organizmu, skutkiem czego jest magazynowanie nadmiaru w postaci tkanki tłuszczowej. Gdy zachowana jest równowaga otyłość się nie rozwija. Jednakże obecnie bardzo często i łatwo dochodzi do jej zaburzeń. Istnieje bowiem dysonans pomiędzy naszymi uwarunkowaniami genetycznymi a współczesnym stylem życia. Genom determinujący potrzeby organizmu w zakresie aktywności fizycznej i żywienia od tysięcy lat zasadniczo się nie zmienił, ale nasza dieta i styl życia coraz bardziej odbiegają od wzorców z czasów naszych przodków.

Przyczyn otyłości należy więc upatrywać w niewłaściwej diecie obfitującej w tłuszcze, cukry proste i używki oraz w braku aktywności fizycznej [4, 33, 34].

Otyłość jest nie tylko problemem natury estetycznej, ale przede wszystkim chorobą, która sprzyja wielu powikłaniom i wydatnie przyczynia się do skrócenia długości ludzkiego życia.

Wskaźnik śmiertelność w populacji osób z otyłością, zwłaszcza brzuszna, jest wysoki. Zwiększona śmiertelność istnieje w grupie z BMI poniżej 25, opada dla BMI w zakresie normy, czyli 19-25, ostro podnosi się w górę dla BMI powyżej 35, a szczególnie dla BMI powyżej 40, przyjmując kształt litery U.

Przyczyną zgonu są powikłania otyłości jak: cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, choroby przewodu pokarmowego, nowotwory i inne. Jeśli chodzi o nowotwory to u kobiet są to najczęściej nowotwory endometrium, pęcherzyka żółciowego, szyjki macicy i jajników a u mężczyzn nowotwory okrężnicy i prostaty [33].

Ze względu na te zagrożenia otyłość powinna być skutecznie leczona. Podstawą leczenia otyłości jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego poprzez zalecenia dietetyczne, aktywność fizyczną, modyfikację zachowań i farmakoterapię [12, 20, 35].

Leczenia powinno doprowadzić do normalizacji masy ciała, a gdy osiągnięcie tego optymalnego celu nie jest możliwe, należy przynajmniej zmniejszyć masę ciała o 10-15%. Taka redukcja też już przyniesie korzyść terapeutyczną, przede wszystkim zmniejszy ryzyko zgonu.

Obecnie powstaje mapa genów otyłości z prawdopodobnym udziałem około 360 genów. Częstym powodem otyłości jest mutacja i polimorfizm genu receptora melanokortyny typu 4, a niewątpliwie jedną z najważniejszych mutacji genetycznych, które wpływają patologicznie na przemiany w organizmie są mutacje genów kodujących leptynę i receptor leptynowy.

Ta genetyczna determinacja otyłości utrudnia leczniczą regulację BMI, jest jednak ona możliwa [34].

Bezpośrednią przyczyną otyłości jest długotrwale utrzymujący się dodatni bilans energetyczny wynikający z nadmiernego dowozu pokarmu w stosunku do potrzeb organizmu, skutkiem czego jest magazynowanie nadmiaru w postaci tkanki tłuszczowej. Gdy zachowana jest równowaga otyłość się nie rozwija. Jednakże obecnie bardzo często i łatwo dochodzi do jej zaburzeń. Istnieje bowiem dysonans pomiędzy naszymi uwarunkowaniami genetycznymi a współczesnym stylem życia. Genom determinujący potrzeby organizmu w zakresie aktywności fizycznej i żywienia od tysięcy lat zasadniczo się nie zmienił, ale nasza dieta i styl życia coraz bardziej odbiegają od wzorców z czasów naszych przodków.

Przyczyn otyłości należy więc upatrywać w niewłaściwej diecie obfitującej w tłuszcze, cukry proste i używki oraz w braku aktywności fizycznej [4, 33, 34].

Otyłość jest nie tylko problemem natury estetycznej, ale przede wszystkim chorobą, która sprzyja wielu powikłaniom i wydatnie przyczynia się do skrócenia długości ludzkiego życia.

Wskaźnik śmiertelność w populacji osób z otyłością, zwłaszcza brzuszna, jest wysoki. Zwiększona śmiertelność istnieje w grupie z BMI poniżej 25, opada dla BMI w zakresie normy, czyli 19-25, ostro podnosi się w górę dla BMI powyżej 35, a szczególnie dla BMI powyżej 40, przyjmując kształt litery U.

Przyczyną zgonu są powikłania otyłości jak: cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, choroby przewodu pokarmowego, nowotwory i inne. Jeśli chodzi o nowotwory to u kobiet są to najczęściej nowotwory endometrium, pęcherzyka żółciowego, szyjki macicy i jajników a u mężczyzn nowotwory okrężnicy i prostaty [33].

Ze względu na te zagrożenia otyłość powinna być skutecznie leczona. Podstawą leczenia otyłości jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego poprzez zalecenia dietetyczne, aktywność fizyczną, modyfikację zachowań i farmakoterapię [12, 20, 35].

Leczenia powinno doprowadzić do normalizacji masy ciała, a gdy osiągnięcie tego optymalnego celu nie jest możliwe, należy przynajmniej zmniejszyć masę ciała o 10-15%. Taka redukcja też już przyniesie korzyść terapeutyczną, przede wszystkim zmniejszy ryzyko zgonu.

Tab. 3. Korzyści z 10% redukcji masy ciała [33]

Umieralność	↓ > 20% ogólnej umieralności ↓ > 30% zgonów związanych z cukrzycą ↓ > 40% zgonów związanych z otyłością
Ciśnienie tętnicze	↓ o 10 mmHg ciśnienia rozkurczowego ↓ o 20 mmHg ciśnienia skurczowego
Cukrzyca typu 2	↓ 50% glikemii na czczo
Lipidy	↓ 10% cholesterol całkowity ↓ 15% cholesterol LDL ↓ 30% triglicerydy ↑ 5% cholesterol HDL

Główną rolę w terapii otyłości odgrywa leczenie dietetyczne, które sprowadza się do ograniczeń kalorycznych i substratowych. Zalecana jest dieta z umiarkowanym stałym niedoborem energetycznym rzędu około 500 - 1000 kcal na dobę (2093 - 4187 kJ/dobę) w stosunku do uprzedniego „zwykłego” poziomu (deficyt kaloryczny względny), a później w stosunku do poziomu odpowiadającemu normalnemu pokryciu wydatków energetycznych osób leczonych (deficyt kaloryczny bezwzględny), który utrzymuje się aż do osiągnięcia celów leczenia. Za optymalny uważa się deficyt energetyczny zapewniający ubytek masy ciała około 1 kg tygodniowo, a zadawalający - 0,5 kg tygodniowo. W leczeniu dietą z niedoborem energetycznym należy zawsze stosować fizjologiczną dietę mieszaną zapewniającą wszystkie niezbędne składniki pokarmowe. Konieczne jest ograniczenie spożycia tłuszczów i cukrów prostych oraz wykluczenie alkoholu. Należy jednak pamiętać, że samo ograniczenie spożycia tłuszczów bez zmniejszenia ilości spożywanych kalorii nie zredukuje masy ciała.

Drugim nieodzownym elementem skutecznej terapii jest wysiłek fizyczny,

dostosowany do potrzeb i możliwości chorego i umiejętnie stopniowany [20, 29, 35].

Farmakoterapia odgrywa rolę wspomagającą dietę i wysiłek fizyczny. Jest wskazana u osób otyłych - z BMI powyżej 30, a także u osób z nadwagą (BMI > 27) i współistniejącymi dodatkowymi czynnikami ryzyka związanymi z otyłością (nadciśnieniem, dyslipidemią, cukrzycą typu 2, zespołem bezdechu śródnicowego). Wdrożenie farmakoterapii jest często wskazane także w przypadku:

- trudności z uzyskaniem ubytku masy ciała;
- w okresie menopauzy;
- po zaprzestaniu palenia papierosów;
- sezonowej choroby afektywnej;
- efektu „jo-jo”;
- zespołu policystycznych jajników [12, 20, 26, 35].

Po leki sięgamy coraz częściej i chętniej wiedząc, że otyłość to w znacznej mierze choroba uwarunkowana genetycznie, a przede wszystkim ze względu na jej rozpowszechnienie i brak skuteczności leczenia niefarmakologicznego u wielu chorych [26].

Większość stosowanych obecnie leków to anorektyki wpływające na podwzgórze, które odgrywa główną rolę w regulacji łaknienia i zachowaniu równowagi energetycznej. Rolę podwzgórza w uproszczeniu można sprowadzić do funkcjonowania dwóch ośrodków: ośrodku głodu znajdującego się w bocznym podwzgórzu i ośrodku sytości umiejscowionego w jądrze brzuszno - przysiodkowym. Ośrodek głodu jest aktywny przez cały czas, a jego uszkodzenie wywołuje afagię, adypsję i utratę masy ciała. Ośrodek sytości jest aktywny tylko czasowo, a jego zniszczenie powoduje ataki niepohamowanego głodu i niemożliwej do opanowania hiperfagii i rozwoju otyłości [15].

Tab. 4. Zestawienie najważniejszych substancji regulujących pobieranie pokarmu i wydatek energetyczny [3, 7, 11, 15, 24]

Substancje zwiększające apetyt	Substancje zmniejszające apetyt
- neuropeptyd Y (NPY, efekt działania: glikokortykosteroidów i steroidów piciowych, leptyny, interleukin, insuliny)	- leptyna (poprzez CART, UCP 2 i 3, hamowanie NPY)
- galanina	- CCK (cholecystokinina)
- MCH (hormon koncentrujący melaninę)	- GLP1-1 (glukagonopodobny peptyd -1)
- oreksyny/hipokretyny	- MCR (melanokortyna)
- grelina	- serotonina (5-HT)
- endorfina i inne peptydy opioidowe	- peptydy CART
- endokannabinoidy	- UCP 2 i 3 (białka rozprzegające)
- GABA	

W podwzgórzowej regulacji pobierania pokarmu uczestniczy wiele neuroprzekaźników i neuromodulatorów pobudzających lub hamujących łaknienie.

Substancje te są wytwarzane w różnych miejscach osi jelitowo - mózgowej i w tkance tłuszczowej, tworząc integralną sieć regulującą apetyt i masę ciała. Złożoność regulacji procesu pobierania pokarmu teoretycznie stwarza duże możliwości ingerencji farmakologicznej w mechanizmy głodu i sytości. Jednakże obecnie w Europie rekomendowane są tylko dwa leki do długoterminowego leczenia otyłości: sibutramina (Meridia, *Abbott*; Zelixa, *Biofarm*) i orlistat (Xenical, *Roche*) [26, 37]. W październiku 2008 r. zostało zawieszono pozwolenie na dopuszczenie do obrotu trzeciego z zalecanych dotychczas leków - rimonabantu (preparat *Acomplia Sanofi-Synthelabo*).

Siburamina. Została wprowadzona na rynek farmaceutyczny USA w 1997 r., a na obszarze Unii Europejskiej w 1999 r. (pierwotnie była badana w kierunku działania przeciwdepresyjnego). Zmniejsza łaknienie i zwiększa poposiłkowe uczucie sytości, co jest wynikiem synergistycznego działania serotoniny i noradrenaliny (NA). Sibutramina podnosi stężenie obu monoamin w szczelinie synaptycznej poprzez zahamowanie ich wychwytu zwrotnego. Zmienia orientację smakową: zamiast węglowodanów preferowane są białka. Zwiększa także wydatek energetyczny na obwodzie poprzez nasilenie termogenezy (w wyniku pobudzenia receptorów β_3 adrenergicznych w brunatnej tkance tłuszczowej), co ma jednak mniejsze znaczenie w redukcji masy ciała. Jest lekiem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej, chociaż u części pacjentów, prawdopodobnie z przyczyn genetycznych, nie dochodzi do zadawalającej redukcji masy ciała [26, 30, 31, 37].

Stosowana jest w dawce 10-15 mg raz dziennie, najlepiej rano.

Głównym działaniem niepożądanym sibutraminy są zaburzenia w układzie krążenia, przejawiające się najczęściej w postaci niewielkiego wzrostu ciśnienia krwi i częstości pracy serca [13]. Opisywano jednak również poważniejsze komplikacje jak zawał serca [2]. Z powodu nadciśnienia, arytmii i dwóch przypadków śmiertelnych w 2002 r. we Włoszech czasowo wstrzymano stosowanie sibutraminy. W tym samym roku Europejska Komisja ds. Produktów Leczniczych Prawnie Zastrzeżonych (CPMP) uznała jednak, że korzyści terapeutyczne przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem [26].

Jeśli chodzi o ciśnienie tętnicze krwi to jego wzrost może wystąpić na początku leczenia później, wraz z redukcją masy ciała, ciśnienie spada. Poza tym z prowadzonych obecnie badań SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), których celem jest długofalowa ocena incydentów sercowo - naczyniowych u pacjentów z otyłością i wysokim ryzykiem sercowo - naczyniowym, wykazały, że sibutramina powoduje niewielki wzrost ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca tylko u osób normotensyjnych, a u osób z nadciśnieniem działa hipotensyjnie [13, 26].

Do drugiej grupy potencjalnych działań niepożądanych należą zaburzenia

ośrodkowe: lęk, bezsenność. Opisywano też objawy psychotyczne, epizody manii/hipomanii, zaburzenia pamięci, które mogą wystąpić u osób predysponowanych.

Należy dodać, że w przeciwieństwie do fenfluraminy i deksfenfluraminy, sibutramina nie uszkadza zastawek serca (co jest związane z receptorem 5-HT_{2B} w mięśniu sercowym) ani nie przyczynia się do powstania nadciśnienia płucnego [13].

W czasie leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i częstość rytmu serca. Leczenie należy przerwać jeśli w czasie dwu kolejnych wizyt kontrolnych stwierdzi się:

- wzrost częstości pracy serca > 10 lub wzrost ciśnienia krwi (skurczowego lub rozkurczowego) > 10 mmHg;
- ciśnienie tętnicze krwi > 145/90 u pacjentów z dobrze dotychczas kontrolowanym nadciśnieniem.

Wskazaniem do odstawienia leku jest też postępująca duszność i bóle w klatce piersiowej [13].

Orlistat. Jest to tetrahydrolipostatyna, pochodna lipostatyny produkowanej przez *Streptomyces toxytricini*. Został wprowadzony do leczenia w 1998 r. (od lutego 2007 r. dostępny w USA w sprzedaży odręcznej jako preparat Alli). Jest inhibitorem lipaz przewodu pokarmowego: żołądkowej, trzustkowej i jelitowych. Tworzy stabilny kompleks z lipazami, który praktycznie nie ulega degradacji w czasie pasażu jelitowego i zostaje wydalony z kałem. Hamuje trawienie i wchłanianie tłuszczów - około 30% spożytych tłuszczów ulega wydaleniu z kałem.

Stosowany jest w dawce 120 mg bezpośrednio przed, w czasie lub w ciągu 1 h po spożyciu każdego posiłku głównego. Gdy posiłek nie zawiera tłuszczu dawkę leku należy pominąć.

Ze względu na minimalne wchłanianie i duży efekt pierwszego przejścia (jego biodostępność wynosi około 1%) orlistat nie hamuje lipaz systemowych [5, 19, 20, 37].

Jest on uznawany za lek skuteczny i bezpieczny, gdyż działa tylko miejscowo. Jednakże około 8% pacjentów odstawia preparat z powodu działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego takich jak: biegunka, wzdęcia, tłuszczowe stolce, nietrzymanie stolca [37]. Ich natężenie maleje z czasem, a ponieważ nasilają się one przy diecie bogato-tłuszczowej, w pewnym sensie można je traktować jako dodatkowy czynnik dyscyplinujący pacjenta.

Istnieją kazuistyczne doniesienia o zapaleniu trzustki [23] i miopatii [28] u pacjentów stosujących orlistat. Miopatia może być związana z niedoborem koenzymu Q lub wynikać z innych, nieznanych mechanizmów [28].

Obecnie badana jest skuteczność i bezpieczeństwo stosowania orlistatu u dzieci i młodzieży.

W chwili obecnej trudno mówić o przewadze terapeutycznej jednego z tych

Termogeneza poposiłkowa jest niedostateczna u niektórych osób z otyłością, zwłaszcza po spożyciu dużej ilości węglowodanów. Defekt ten sprzyja odkładaniu się tkanki tłuszczowej. Ograniczenie termogenezy u otyłych wynika z braku brunatnej tkanki tłuszczowej lub upośledzenia funkcji receptorów β_3 -adrenergicznych regulujących termogenezę i lipolizę w tej tkance.

Leki termogeniczne jak: efedryna, kofeina (stosowane zwykle łącznie) i johimbina zwiększają wydatek energetyczny. Obecnie leki te nie są zalecane. Stosowane są natomiast ziołowe preparaty OTC zawierające efedrynę (Ma haung) i kofeinę (guarana) [10, 20, 35, 37].

Suplementy diety

Na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele środków, które mają wspomagać odchudzanie. Nadużywanie suplementów diety w zwalczaniu otyłości należy uznać za zjawisko niepokojące. Jak wiadomo suplementy nie są poddawane tak rygorystycznym procedurom kontrolnym jak leki. Nie zostały więc one dokładnie przebadane zarówno pod kątem ich skuteczności, jak i działań niepożądanych [21, 25]. Do najczęściej stosowanych suplementów diety zaliczamy [wg 10]:

1. Preparaty hamujące łaknienie:

Blonnik - pęcznieje w przewodzie pokarmowym stwarzając uczucie sytości. U wielu pacjentów wypełnienie żołądka nie powoduje jednak odczucia zasycenia, które zależy od regulacji ośrodkowej. Nadmiar błonnika utrudnia wchłanianie witamin i składników mineralnych.

HCA - kwas hydroksycytrynowy pochodzący z rośliny *Garcinia cambogia*. Zmniejsza syntezę kwasów tłuszczowych i cholesterolu przez hamowanie aktywności lizy cytrynianowej i zmniejszenie syntezy acetylo-CoA, niezbędnego do przemiany węglowodanów w tłuszcz. Węglowodany, które nie uległy przemianie, zostają zmagazynowane w wątrobie i mięśniach szkieletowych w postaci glikogenu, co przyczynia się do zmniejszenia łaknienia.

2. „Pożeracze” tłuszczu:

CLA - sprzężony kwas linolowy. Wspomaga redukcję tkanki tłuszczowej, zwiększa masę mięśniową i podstawową przemianę materii. Nieznacznie obniża poziom cholesterolu i stężenie glukozy we krwi.

L-karnityna - reguluje proces spalania tłuszczów.

Cholina, inozytol. Są to substancje lipotropowe, przyspieszające proces spalania tłuszczów. W nadmiernych dawkach mogą wywoływać nudności, prowadzić do depresji, zaostreć przebieg padaczki.

Chitosan. Jego źródłem są pancerze skorupiaków. Wiąże tłuszcze w przewodzie

pokarmowym, hamując ich wchłanianie. Nieznacznie zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego we krwi. Może powodować wzdęcia i zaparcia oraz utrudniać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz leków lipofilnych. Jego wpływ na masę ciała jest niewielki.

Chrom. Ułatwia kontrolę poziomu cukru w organizmie i spalanie tłuszczów. Zmniejsza łaknienie a szczególnie apetyt na słodczy [16]. Badania nie potwierdzają skuteczności chromu podawanego samodzielnie [17] lub w połączeniu z CLA [8] w redukcji masy ciała.

3. Preparaty pobudzające termogenezę:

Efedryna. Jest to alkaloid występujący w roślinach z rodzaju przęśl (*Ephedra sinica*). W tradycyjnej chińskiej medycynie zwana Ma haung. Uwalnia aminy katecholowe, które (głównie noradrenalina) przez receptor β_3 -adrenergiczny stymulują termogenezę. Może powodować przyspieszenie rytmu serca, wzrost ciśnienia krwi, drżenia mięśniowe i lęk. Z tego względu stosowanie preparatów zawierających efedrynę może być niebezpieczne - opisano przypadki poważnych powikłań i nagłych zgonów.

Katechina. Główny składnik zielonej herbaty. Działa termogenicznie, obniża poziom cholesterolu i cukru we krwi.

Guggulsterony. Są to ekstrakty roślinne z żywicy drzewa *Commiphora mukul* (Guggul), wykorzystywane w tradycyjnej medycynie indyjskiej. Guggulsterony przyspieszają przemianę materii prawdopodobnie poprzez oddziaływanie na gruczoł tarczowy. Podnoszą temperaturę ciała i aktywują enzymy lipolityczne, wspomagając spalanie tkanki tłuszczowej.

4. Plastry wyszczuplające.

Zawierają wyciągi z ziół i inne naturalne składniki, które mają hamować łaknienie i zwiększać podstawową przemianę materii. Jednym z ich podstawowych składników jest morszczyk pęcherzykowaty zawierający związki jodu, które stymulując czynność tarczycy zwiększają przemianę materii. W ich skład wchodzi też: ekstrakt z *Garcinia combogia* zawierający HCA, ekstrakt z zielonej herbaty, L-karnityna, kofeina. Przeciwwskazaniami do stosowania plastrów są choroby układu krążenia, nadczynność tarczycy i cukrzyca.

Nowe potencjalne leki zmniejszające masę ciała znajdujące się w badaniach klinicznych

I. Leki stosowane obecnie z innych wskazań

Leki przeciwcukrzycowe

Leki działające na układ inkretynowy: Eksenatyd - II faza, Liraglutyd - II faza.

Analogi amyliny: Pramlintydyna - II faza (w monoterapii i w skojarzeniu z sibutraminą lub fenterminą).

Inne leki (m.in. przeciwpadaczkowe)

Zonisamid SR/Bupropion SR - II faza

Naltrekson SR/Bupropion SR - III faza

Topiramet - II faza

Topiramet/Fentermina (preparat Queneksy) - zakończona II - faza.

II. Związki nasilające przekazywanie monoaminergiczne w OUN

GW320659 - selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego NA i 5-HT II faza.

Radafaksyna (metabolit bupropionu) - inhibitor wychwyty zwrotnego NA i DA - II faza.

Lorkaseryna (APD356) - agonista receptora 5-HT_{2C} - III faza.

PRX07034 i BVT74316 - agonści receptora 5-HT₆ (pobudza ośrodek nagrody) - I faza.

III. Związki hamujące układ kannabinoidowy

Taranabant (Merck) - odwrotny agonista receptora CB₁ - hamuje łaknienie, zwiększa wydatek energetyczny i spalanie tłuszczów - III faza.

CP-945598 (Pfizer) - odwrotny agonista receptora CB₁ - II faza.

IV. Związki wpływające na aktywność peptydów regulujących łaknienie w OUN

Leptyna/Pramlintyd - II faza.

Aksokina - genetycznie modyfikowany ludzki rzęskowy czynnik neutroficzny (CNTF) - aktywuje zależne od leptyny postreceptorowe szlaki przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego - III faza.

AMG 076 - antagonist receptoru MCH1 - (hormonu koncentrującego melanine) - I faza.

V. Związki wpływające na obwodowy układ sygnalizowania sytości i oś mózgowo-jelitową

PYY₃₋₃₆ - hamuje ekspresję NPY/AgRP i oreksyn w ośrodkach podwzgórzowych - I faza.

Szczepionka przeciwgrelinowa - I/IIa faza.

VI. Związki termogeniczne

KB2115 - selektywny agonista TR (podtypu receptora hormonów tarczycy) - I faza (zakończona).

VII. Związki hamujące wchłanianie tłuszczów

Cetilistat - inhibitor lipaz żołądkowo-jelitowych - II faza.

VIII. Inne potencjalne leki

AOD9604 - syntetyczny peptyd będący C-kończowym fragmentem ludzkiego hormonu wzrostu (GH), aktywny po podaniu p.o., naśladuje działanie GH w obrębie adipocytów (stymuluje metabolizm komórek tkanki tłuszczowej, hamuje lipogenezę i stymuluje lipolizę), zmniejszając masę tkanki tłuszczowej - IIb faza.

Oleoilestron - pobudza utratę tkanki tłuszczowej, hamuje apetyt - I faza [3, 7, 11, 24, 27, 36, 37].

Piśmiennictwo:

1. Acosta M.C., Manubay J., Levin F.R. Pediatric obesity: parallels with addiction and treatment recommendations. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2008; 16: 80-96.
2. Anfernee Yim K.M., Wah Ng. H., Chan C.K., Yip G., Lung Lau F. Sibutramine-induced acute myocardial infarction in a young lady. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2008 Sep 11:1-3 [Epub ahead of print].
3. Balasubramaniam A., Joshi R., Su C., Friend L.A., James J.H. Neuropeptide Y (NPY) Y2 receptor-selective agonist inhibits food intake and promotes fat metabolism in mice: combined anorectic effects of Y2 and Y4 receptor-selective agonists. *Peptides*. 2007; 28: 235-240.
4. Bernas M. Kliniczna definicja i ocena otyłości. *Terapia*. 2005; 5: 7-9.
5. Chou K.M., Huang B.Y., Fanchiang J.K., Chen C.H. Comparison of the effects of sibutramine and orlistat on obese, poorly-controlled type 2 diabetic patients. *Chang Gung. Med. J.* 2007; 30: 538-546.
6. Christensen R., Kristensen P.K., Bartels E.M., Bliddal H., Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007; 370:1706-1713.
7. Dalton G.L., Lee M.D., Kennett G.A., Dourish C.T., Clifton P.G. Serotonin 1B and 2C receptor interactions in the modulation of feeding behaviour in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 185: 45-57.
8. Diaz M.L., Watkins B.A., Li Y., Anderson R.A., Campbell W.W. Chromium picolinate and conjugated linoleic acid do not synergistically influence diet- and exercise-induced changes in body composition and health indexes in overweight women. *J. Nutr. Biochem*. 2008; 19: 61-68.
9. Doggrell S.A. Is rimonabant efficacious and safe in the treatment of obesity? *Expert Opin. Pharmacother*. 2008; 9: 2727-2731.
10. Dudzik D. Bezpieczne odchudzanie. *Medical Tribune (Farmacja)* 2008; 12: 2-3.
11. Emmerson P.J., Fisher M.J., Yan L.Z., Mayer J.P. Melanocortin-4 receptor agonists for the treatment of obesity. *Curr. Top. Med. Chem.* 2007; 7: 1121-1130.
12. Fabricatore A.N., Wadden T.A. Obesity: *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2006; 2: 357-377.
13. Florentin M., Liberopoulos E.N., Elisaf M.S. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obes. Rev.* 2008; 9: 378-387.
14. Kakafika A.I., Mikhailidis D.P., Karagiannis A., Athyros V.G. The role of endocannabinoid system blockade in the treatment of the metabolic syndrome. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47: 642-652.
15. Konturek S. Cześnikiewicz-Guzik M. Rola osi mózgowo-jelitowej w kontroli

- przyjmowania pokarmu aspekty teoretyczne i praktyczne. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*. 2004; 6: 351-359.
16. Lau F.C., Bagchi M., Sen C.K., Bagchi D. Nutrigenomic basis of beneficial effects of chromium(III) on obesity and diabetes. *Mol. Cell Biochem*. 2008; 317:1-10.
 17. Lukaski H.C., Siders W.A., Penland J.G. Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status. *Nutrition*. 2007; 23: 187-195.
 18. Malfitano A.M., Laezza C., Pisanti S., Gaggero P., Bifulco M. Rimonabant (SR141716) exerts anti-proliferative and immunomodulatory effects in human peripheral blood mononuclear cells. *Br. J. Pharmacol*. 2008; 153: 1003-1010.
 19. Mancini M.C., Halpern A. Orlistat in the prevention of diabetes in the obese patient. *Vasc. Health. Risk. Manag*. 2008; 4: 325-336.
 20. Melnikova I., Wages D. Anti-obesity therapies. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2006; 5: 369-370.
 21. Nachtigal M.C., Patterson R.E., Stratton K.L., Adams L.A., Shattuck A.L., White E. Dietary supplements and weight control in a middle-age population. *J. Altern. Complement. Med*. 2005; 11: 909-915.
 22. Nakou E.S., Filippatos T.D., Georgoula M., Kiortsis D.N., Tselepis A.D., Mikhailidis D.P., Elisaf M.S. The effect of orlistat and ezetimibe, alone or in combination, on serum LDL and small dense LDL cholesterol levels in overweight and obese patients with hypercholesterolaemia. *Curr. Med. Res. Opin*. 2008; 24:1919-1929.
 23. Napier S., Thomas M. 36 year old man presenting with pancreatitis and a history of recent commencement of Orlistat case report. *Nutr. J*. 2006; 5: 19.
 24. Pertwee R.G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands; an overview. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2006; 30 (Suppl. 1): S13-S18.
 25. Pillitteri J.L., Shiffman S., Rohay J.M., Harkins A.M., Burton S.L., Wadden T.A. Use of dietary supplements for weight loss in the United States: results of a national survey. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16:790-796.
 26. Pupek-Musialik D., Kujawska-Łuczak M., Bogdański P. Sibutramina w leczeniu otyłości. *Medycyna Rodzinna*. 2007; 9: 41-46.
 27. Raun K., von Voss P., Knudsen L.B. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analog, minimizes food intake in severely obese minipigs. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15: 1710-1716.
 28. Ringman J.M., Mozaffar T. Myopathy associated with chronic orlistat consumption: a case report. *Neuromuscul. Disord*. 2008; 18: 410-412.
 29. Scheen A.J. The future of obesity: new drugs versus lifestyle interventions. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2008; 17: 263-267.

30. Smith I.G., Goulder M.A. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J. Fam. Pract.* 2001; 50: 505-512.
31. Svacina S., Owen K., Hendl J., Matoulek M., Brychta T. Comparison of lipid lowering effect of sibutramine in patients treated or not treated with statins-3 month follow-up. *Prague Med. Rep.* 2007; 108: 333-338.
32. Tatoń J. Historia badań nad otyłością. *Terapia.* 2005; 5: 5-6.
33. Tatoń J. Epidemiologia otyłości. *Terapia.* 2005; 5: 10-13.
34. Tatoń J. Genetyka otyłości. *Terapia.* 2005; 5: 14-16.
35. Tatoń J. Odtłuszczanie ciała. *Terapia.* 2005; 5: 35-44.
36. Wang C., Bomberg E., Billington C., Levine A., Kotz C.M. Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus reduces energy intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 293: R988-91.
37. Zięba R. Otyłość: przegląd aktualnie stosowanych leków i nowych związków poddawanych ocenie klinicznej. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2007; 61: 612- 626.

Substancje uzależniające

Problemem naszych czasów jest wzrastające spożycie substancji uzależniających. Według danych WHO (1998) 200 mln ludzi przyjmuje narkotyki, najwięcej marihuanę (140 mln). W ostatnim okresie znacząco wzrosło przyjmowanie amfetamin i kokainy (ok. trzykrotnie). Obniża się wiek pierwszego kontaktu z substancją uzależniającą i w coraz większym stopniu dotyczy uczniów i młodzieży. Pojawiają się nowe formy używek. Wzrasta liczba syntetycznych modyfikacji struktur psychoaktywnych, w wyniku, których uzyskuje się związki 1000 razy aktywniejsze od wyjściowych. Także rośliny modyfikowane są w kierunku wytwarzania większej ilości ciał czynnych (nowe odmiany Cannabis). Ściśle związane z tym problemem jest wzrastające spożycie leków, szczególnie psychoaktywnych.

Podstawowe pojęcia

Lekomanie (uzależnienia lekowe) wchodzą w zakres toksykomanii i chociaż lekomania nie jest tożsama z narkomanią zjawiska te mają wiele cech wspólnych. Podstawową wspólną cechą jest zależność, różna natomiast jest jej intensywność. **Narkomanię** charakteryzuje nałóg (przymus), utrata kontroli, konieczność brania, podczas gdy lekomania to zwykle nawyk, potrzeba przyjmowania, która jednak może przerodzić się w nałóg, czyli uzależnienie. Uzależnienie może mieć wyłącznie charakter psychiczny, ale często występuje też uzależnienie fizyczne. Uzależnieniom towarzyszy **zespół abstynencji**, zwany też zespołem odstawienia. Jego intensywność jest różna, zależnie od środka uzależniającego i typu uzależnienia (psych. czy fiz.). Często przebieg jest ciężki, trudny do zniesienia, popychający osobę uzależnioną do działań przestępczych w celu przerwania głodu narkotycznego np. w zespole abstynencji pomorfinowej obserwuje się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bolesne skurcze, wymioty, biegunki, zaparcia, dreszcze, gorączkę, zwiększenie częstości oddechu, bezsenność, drżenia, stany lękowe, rozszerzenie źrenic. Łagodny zespół odstawienia (np. po marihuanie) może przypominać przeziębienie (wyciek z nosa, kichanie, podwyższona temperatura, dreszcze). Kolejną cechą charakteryzującą uzależnienia, poza rodzajem i zespołem abstynencji, jest **wzrost tolerancji** czyli konieczność zwiększania dawki w celu uzyskania tego samego efektu. Jest to fundamentalny problem lekomanii. U lekomanów dawki terapeutyczne mogą nie wywierać oczekiwanego efektu. Występuje, więc zjawisko **oporności lekowej**, co powoduje konieczność zwiększenia dawki, a więc większe ryzyko działań niepożądanych. **Narkotyk**, w klasycznym ujęciu tego terminu, to substancja

o działaniu narkotycznym, depresyjnym na OUN, wywołująca uczucie euforii i mogąca powodować uzależnienia. Aktualnie do narkotyków (związków wywołujących uzależnienia) zalicza się także substancje działające pobudzająco na OUN, tak więc nie tylko depresanty.

Problem uzależnień w pracy aptekarza

Farmaceuta musi znać dobrze problemy związane z toksykomanią, bo często apteka jest źródłem substancji psychoaktywnych. Już sam podział toksykomanii (rodzaje) wyraźnie wskazuje na poszczególne grupy leków i źródła zagrożeń. Należy też wiedzieć, że osoby uzależnione traktują aptekę nie tylko jako źródło narkotyków, ale źródło leków łagodzących przykre zespoły abstynencji. Najczęściej stosowane, w tym celu są benzodiazepiny czy barbiturany. Leki te muszą być objęte specjalnym nadzorem. Przepisy prawne nakładają również obowiązek ścisłej kontroli substancji, które mogą być użyte do wytwarzania związków psychoaktywnych (tzw. prekursorów).

Obowiązek ścisłej kontroli prekursorów

Dziennik Ustaw nr 125, 2001 r.

1. Prekursory grupy I-R
 - Efedryna i poch.
 - Fenylacetone i poch.
 - Kwas lizergowy i poch.
 - Kwas acetyloantranilowy
 - Heliotropina
 - Safrol i poch.
2. Prekursory grupy IIA-R
 - Bezwodnik kwasu octowego
 - Eter etylowy
 - Kwas antranilowy
 - Kwas fenyllooctowy
 - Nitroetan
 - Piperydyna
3. Prekursory grupy IIB-R
 - Aceton
 - Aldehyd benzoowy
 - Butanon
 - Kwas siarkowy
 - Kwas solny
 - Nadmanganian potasu
 - Toluen

Podział toksykomanii wdl. WHO:

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżnia 8 typów toksykomanii:

- Typ morfinowy
- Typ barbituranowy-alkoholowy
- Typ kokainowy
- Typ kannabis
- Typ amfetaminowy
- Typ khat
- Typ substancji halucynogennych
- Typ lotnych rozpuszczalników

Krótką charakterystyka toksykomanii

Toksykomania morfinowa jest wciąż ogromnym problemem, bo opioidy bywają najczęstszą przyczyną zatruc ostrych i uzależnień. Wynika to z dużego popytu na leki przeciwbólowe, dużego asortymentu i syntezowania nowych, wielokrotnie silniejszych od morfiny, a także z przyrządzania używek domowymi sposobami (kompot, makiwara, brown suger). W tej grupie szczególnej uwagi wymagają środki silnie działające (fentanyl, sufentanil, salwinoryna), a także słabiej działające, ale nadużywane z powodu ich popularności, a wywołujące uzależnienia (metadon, fortal, buprenorfina, fencyklidyna). Dużym zagrożeniem dla życia jest stosowanie zanieczyszczonej heroiny.

Toksykomania barbituranowo-alkoholowa obejmuje dwa oddzielne nałogi, jakimi są alkoholizm i uzależnienie od barbituranów. W alkoholizmie występuje silne uzależnienie psychiczne i fizyczne. Jest to, więc ciężka choroba wymagająca leczenia. Podobny typ uzależnienia wywołują barbiturany. Leki te należą do toksycznych m.in. z powodu niskiego indeksu terapeutycznego. Toksykomania alkoholowa i barbituranowa zakwalifikowane zostały do jednej grupy nie tylko z powodu podobnego zespołu abstynencji, ale także z uwagi na podobny typ działania ośrodkowego (depresyjne) i zbliżony obraz zatrucia (chwiejny chód, bełkotliwa mowa, śpiączka). Uzależnienia typu barbituranowego wywołują także inne leki uspokajające, nie należące do barbituranów np. Glimid (Doriden-imid kwasu fenylo-etyloglutarowego), Meproamat, Metakwalon czy Hydroksyzyna.

Toksykomania kokainowa wcale nie traci na aktualności, wręcz przeciwnie spożycie kokainy wzrosło trzykrotnie, a ponadto pojawiły się nowe formy o wysokim potencjale uzależniającym np. krak (crack), wolna zasada przystosowana do palenia. Alkaloid kokaina otrzymywany jest z liści Erythroxylon coca, a herbatka z tych liści jest rozpowszechniana w Ameryce Południowej np. w Peru. Kokaina stosowana jest sporadycznie do znieczuleń w okulistyce i laryngologii, dodawana była do napojów orzeźwiających. Działa pobudzająco na OUN, znosi uczucie zmęczenia. U osób uzależnionych stwierdza się w moczu obecność metabolitu- benzoiloeckgoniny, a jeśli kokaina spożywana jest z alkoholem dochodzi do jej transestryfikacji i w moczu pojawia się kokaetylen.

Toksykomania kannabis polega na paleniu haszyszu lub marihuany otrzymanych

z konpii *Cannabis sativa*. Dotychczasowa forma przyjmowania to palenie. Przewlekłe stosowanie powoduje m.in. podrażnienie dróg oddechowych, najczęściej zapalenie krtani, kaszel, przekrwienie spojówek, gdyż dym, podobnie jak dym tytoniowy działa drażniaco. Jest także równie bogaty w substancje rakotwórcze. Związki aktywne konopii to pochodne kanabinoli, działające receptorowo (CB1, CB2).

Toksykomania amfetaminowa związana jest najczęściej z przyjmowaniem amfetaminy i metamfetaminy. Amfetaminy znoszą uczucie głodu i działają psychostymulująco, dlatego stosowane były w kuracjach odchudzających i jako środki dopingujące w sporcie, także w alkoholizmie i atakach astmy (rozszerza oskrzela). Małe dawki poprawiają samopoczucie, ale większe mogą wywołać agresję. Niebezpieczeństwo związane jest z nielegalną produkcją, nawet w domowych laboratoriach i obecnością zanieczyszczeń w końcowym produkcie. Wydalanie amfetaminy z moczem w dużym stopniu zależy od pH i kilkakrotnie wzrasta, gdy mocz jest kwaśny, a maleje, gdy jest zasadowy. Zaobserwowano, że psychologiczne skutki długotrwałego stosowania metamfetaminy mogą niekiedy przypominać objawy schizofrenii.

Toksykomania khat jest typowa dla Afryki, gdzie napar z liści *Catha edulis* znany jest jako herbatka arabska. Aktywną substancją jest katinon (alfa-aminopropiofenon) i alkaloid katyna, pochodna amfetaminy (norpseudoefedryna), które działają pobudzająco na OUN i m.in. znoszą uczucie zmęczenia oraz hamują łaknienie.

Toksykomania substancji halucynogennych obejmuje substancje naturalne i syntetyczne. W mechanizmie ich oddziaływania ważną rolę wydaje się odgrywać powinowactwo do receptorów serotoninerгіcznych 5-HT₂. Coraz większą popularnością cieszą się pochodne amfetaminy np. metylenodioksymetamfetamina (ekstazy). Wykazują one działanie pobudzające amfetaminy, a także własności halucynogenne. Pierwszy syntetyczny halucynogen LSD należy do tak aktywnych, że rozprowadzany był w formie znaczków (20-80 µg). Ze względu na profil działania halucynogeny można podzielić na antycholinergiczne (atropina, skopolamina), analogi amin katecholowych (meskalina, poch. amfetaminy), pochodne o budowie serotoniny (psylocyna, psylocybina), anestetyki halucynogenne (fencyklidyna, ketamina).

Toksykomania lotnych rozpuszczalników polega na wdychaniu substancji lotnych w celu uzyskania euforii. Staje się mniejszym problemem z uwagi na większą dostępność lepszych używek. Nie można jednak lekceważyć zagrożenia, z uwagi na łatwą dostępność tych środków w gospodarstwie domowym. Wykorzystywane są m.in. dezodoranty, lakiery do włosów, gazy (propan, butan), chemiczne środki czyszczące (tri, czterochlorek węgla), rozpuszczalniki obecne w klejach i farbach.

Podział toksykomanii wdl. WHO jest bardzo ogólny i wymagałby uaktualnienia. Nie uwzględnia m.in. syntetycznych anestetyków i nie określa typu działania ośrodkowego (depresyjny czy stymulujący), dlatego coraz częściej posługujemy się podziałem Schuckita, który wyróżnia 7 grup środków uzależniających według charakteru działania na OUN.

Podział środków narkotycznych wdl. Schuckita:

• **Depresanty** OUN, tj. substancje psychoaktywne o działaniu tłumiącym, hamującym lub zmniejszającym przejawy aktywności OUN. Do tej grupy należą:

- alkohol
- barbiturany
- benzodiazepiny
- kwas -hydroksymasłowy

• **Stymulanty** albo stymulatory OUN- substancje psychoaktywne gamma pobudzające czynność OUN. Jest to duża grupa narkotyków, której najważniejszymi przedstawicielami są:

- amfetamina
- metamfetamina
- metkatinon
- kokaina
- khat
- narkotyki zmodyfikowane o działaniu amfetaminopodobnym

• **Opioidy**, do których należą:

- opiaty, czyli alkaloidy maku (morfina, kodeina)
- półsyntetyczne analogi opiatów (heroína, hydromorfon, oksykodon)
- narkotyki zmodyfikowane o działaniu opiatopodobnym (petydyna, fentanyl, fencyklidyna i in.)

• **Kannabis**-preparaty otrzymywane z konopi indyjskich *Cannabis sativa* o różnej zawartości kannabinoidów,

- Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC).
- marihuana
- haszysz
- olej haszyszowy

• **Środki halucynogenne** (halucynogeny) - narkotyki, których dominującym efektem działania na organizm są halucynacje (omamy). Należą tu m.in.:

- lizergid (LSD)
- meskalina
- psylocyna
- harmina
- salwinoryna A

a także tzw. narkotyki zmodyfikowane o działaniu halucynogennym (psychotomimetyczne amfetaminy)

• **Inhalanty**, czyli wziewne środki odurzające:

- propan
- butan
- toluen
- chlorowcopochodne węglowodorów

- benzyna
- aerozole
- spreje

• **Inne** narkotyki, które nie mieszczą się w żadnej z wymienionych grup: fencyklidyna, ketamina

W grupie depresantów wymieniane są benzodiazepiny i kwas gamma-hydroksymasłowy

Benzodiazepiny stanowią przedmiot coraz większego zainteresowania toksykologów. Coraz częściej wymieniane są, jako pierwsza przyczyna zatruc ostrych, szczególnie w połączeniu z alkoholem (zatrucia mieszane). Jest to grupa leków o korzystnym indeksie terapeutycznym, jednak ich powszechne stosowanie, także w celu łagodzenia zespołu abstynencji, wzmocnienia działania opiatów, zmniejszenia niepożądanych działań halucynogenów oraz nadużywanie, jako środków uspakajających, stwarza zagrożenie toksykologiczne. Udowodniono, że stosowanie benzodiazepin grozi uzależnieniem. Choć zagrożenie jest mniejsze niż w przypadku barbituranów (po miesiącach, a nie tygodniach stosowania) jednak nie można go lekceważyć. Należy także pamiętać o łagodnym odstawianiu tego typu leków (stopniowa redukcja dawek) w celu uniknięcia przykrego zespołu abstynencji. Szybsze uzależnienie fizyczne i psychiczne występowało po flunitrazepamie, słabsze po diazepamie i chlordiazepoksydzie.

Kwas gamma-hydroksymasłowy (GHB), wykorzystywany jest w celach przestępczych, jako pigułka gwałtu. Najczęściej podawany jest doustnie np. dodawany do napojów. Hamuje biotransformację etanolu i podnosi jego stężenie we krwi. Wywołuje utratę świadomości i amnezję (zaburzenia pamięci). Szybko usuwany jest z organizmu. Nadużywany był także przez kulturystów, bo stymuluje uwalnianie hormonu wzrostu.

Metkatinon wymieniany w grupie stymulatorów OUN, produkowany jest nielegalnie m.in. w dawnym Związku Radzieckim przez utlenianie efedryny. Jest metylową pochodną katinonu obecnego w roślinie czuwaliczka jadalna (*Catha edulis*). Działa silniej niż metamfetamina i szybciej wywołuje uzależnienia.

Fencyklidyna wymieniona w grupie opioidów, stosowana była, jako dożylny anestetyk (Sernyl). Nie wywoływała typowej dla opiatów depresji oddechowej, jednak u wielu pacjentów pojawiały się groźne objawy niepożądane m.in. napady agresji, co spowodowało wycofanie leku (nadal używany w weterynarii). Znana jest pod nazwą PCP, anielski pył. Najczęściej przyjmowana jest w formie palenia. Z uwagi na skutki jakie wywołuje zaliczana jest do halucynogenów. Działa agonistycznie i antagonistycznie na receptory opioidowe i blokuje receptor NMDA.

Fentanyl - fenetylopiperydylopropionanilid jest syntetycznym agonistą receptorów opioidowych. Jego działanie przeciwbólowe jest 100 razy silniejsze od morfiny. Otrzymywany na drodze syntezy z tanich półproduktów. Uzyskano szereg analogów o wysokiej aktywności (3 tys. razy silniejsze od morfiny). Podobnie jak morfina słabo wchłania się drogą doustną, dlatego stosowany jest donosowo, dożylnie, domięśniowo a także w formie palenia. Należy do związków silnie działających (DL-2mg donosowo). Stosowany był w anestezjologii, w neuroleptanalgezji (znieczulenie narkotycznym lekiem przeciwbólowym łączonym z neuroleptykiem np. z Droperidolem).

Buprenorfina to półsyntetyczna pochodna tebainy, otrzymywana z oripawiny. Produkt pośredni w syntezie, forma etynyłowa (Etorfina), jest 11 tysięcy razy aktywniejsza

przeciwbólowo od morfiny. Acetylowa pochodna etorfiny, stosowana jest w weterynarii (Acetorfina). Buprenorfina podana podjęzykowo działa 60-70 razy silniej niż morfina. Jest częściowym agonistą receptora opioidowego μ i antagonistą receptora κ . Jej dużą zaletą jest niższy potencjał uzależniający, dlatego znajduje coraz większe zastosowanie w leczeniu uzależnień.

Pentazocyna (Fortral), syntetyczna pochodna benzomorfanu, działa agonistycznie na receptor opioidowy κ i σ , natomiast antagonistycznie na receptor μ , dlatego znosi działanie morfiny. Z uwagi na niską biodostępność drogą doustną stosowana jest dożylnie lub domięśniowo. Łatwo uzależnia i daje silne objawy abstynencji, nawet silniejsze od morfiny. Nie powinna być stosowana w leczeniu bólu nowotworowego.

W grupie środków halucynogennych, poza syntetycznymi amfetaminami, wzrasta spożycie grzybów halucynogennych i salwinoryny. Przyczyną hospitalizacji na oddziałach ostrych zatruć są także zatrucia przetworami z roślin z rodziny psiankowatych (Solanace), szczególnie nasionami bielunia dziedzierzawy, czy alkaloidami tropanu. Zagrożenie stwarza łatwa dostępność do tych roślin, ich powszechne występowanie.

Do często stosowanych należą **grzyby halucynogenne będące źródłem psylocyny i psylocybiny**. Substancje aktywne budową zbliżone są do serotoniny. Psylocyna w dawce 15 mg, a psylocybina w dawce 4 mg wywołuje objawy halucynogenne o średnim nasileniu. Niektóre gatunki *Psilocybe* są dostępne w tzw. smart-shopach w Holandii. W mechanizmie ich oddziaływania ważną rolę wydaje się odgrywać powinowactwo do receptorów serotoninergiczných.

Salwinoryna należy do związków naturalnych, psychoaktywnych diterpenów. Obecna jest w meksykańskiej roślinie *Salvia divinorum* (boska szalwia lub czarodziejska mięta). Używana była w Meksyku w obrzędach religijnych i stosowana jest tam, jako substytut marihany. Należy do związków silnie działających, tylko nieco słabszych od LSD, gdyż efekt występuje już po dawce 200 μ g.

Wykaz środków odurzających wymagających szczególnego nadzoru (I-N)

Dziennik Ustaw nr 125 z 30.10.2001 r.

1. Poch. oripawiny:
etorfina, acetorfina, dihydroetorfina
2. Poch. fentanylu (fenylopiperydylopropionanilidu):
alfentanył, diampromid, tiofentanył, sufentanył
3. Poch. metadonu (heptanole i heptanony):
izometadon, alfametadol, betametadol, betacetylozetadol,
noracetylozetadol
4. Poch. piperydyny (grupa fencyklidyny i petydyny):
alfameprodyna, anilerydyna, benzetydyna, betameprodyna,
difenoksyna, etokserydyna, properlydyna

Amerykańska Agencja ds. Zwalczenia Narkomanii wyróżnia 5 grup środków stwarzających ryzyko uzależnienia i zagrożenie toksykologiczne:

- Grupa I (najbardziej niebezpieczne)
 - heroina
 - halucynogeny (lizergid, meskalina, psylocyna)
 - preparaty kannabis; kannabinoidy
 - fentanyl
 - petydyna
 - MDMA (Ecstasy)
 - MDA (Tenamfetamina)
 - STP/DOM (2,5-dimetoksy-4-metyloamfetamina)
 - DOB (2,5-dimetoksy-4-bromoamfetamina)
 - PMA (Para-metoksyamfetamina)
 - TMA (trimetoksyamfetamina)
 - DOET (2,5-dimetoksy-4-etyloamfetamina)
 - metkatinon
 - kwas -hydroksymasłowy (GHB)
- Grupa II
 - opium
 - kodeina
 - morfina
 - amfetamina
 - metamfetamina
 - fenmetrazyna (Preludin)
 - kokaina
 - metadon
 - metakwalon
 - barbiturany (sekobarbital, sekonal, pentobarbital)
 - fencyklidyna
 - doriden (Glutetimid)
- Grupa III
 - flunitrazepam
 - ketamina
 - steroidy
 - opiaty jako dodatkowe składniki kompozycji lekowych (np. aspiryna z dodatkiem kodeiny)
- Grupa IV
 - benzodiazepiny
 - barbital, fenobarbital
 - placidyl
 - pemolina
- Grupa V
 - buprenorfina

- preparaty zawierające niewielkie ilości opiatów głównie o działaniu przeciwkaszlowym i przeciwbiegunkowym

W grupie środków wymagających szczególnego nadzoru, poza omówionymi już wcześniej, wymieniane są m.in. liczne pochodne amfetaminy o działaniu halucynogennym. W grupie drugiej m.in. fenmetrazyna, metakwalon, doriden.

Fenmetrazyna (Preludin), podobnie jak Sibutramina należą do leków stosowanych w chorobach metabolicznych, anoreksji i otyłości. Budową i działaniem zbliżone są do amfetaminy.

Metakwalon pochodna chinazoliny, środek nasenny i uspokajający, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Długotrwałe stosowanie tego leku prowadzi do uzależnienia psychicznego i fizycznego typu alkoholowo-barbiturowego, z przykrym zespołem abstynencji i tolerancją na lek. Po przedawkowaniu pacjent zapada w śpiączkę, której towarzyszą objawy piramidowe.

Doriden (Glimid), imid kwasu alfa-fenylo-alfa-etyloglutarowego należy do leków o działaniu nasennym i uspokajającym. Stosowany przez dłuższy czas wywołuje uzależnienie typu barbituranowego. Zatrucia ostre charakteryzuje śpiączka, zaburzenia oddechu, rozszerzone źrenice, spadek ciśnienia krwi, atonia jelit i pęcherza moczowego. U osób uzależnionych wypicie kawy lub wypalenie papierosa może wywoływać wymioty.

W grupie trzeciej środków objętych nadzorem wymieniana jest ketamina i **kompozycje lekowe z dodatkiem kodeiny**. Chociaż sama kodeina ma bardzo niski potencjał uzależniający, nasila działanie innych środków przeciwbólowych i może wywoływać groźne dla życia interakcje np. odnotowano śmiertelne zatrucia mieszaną kodeiny i glutetimidu.

Ketamina (Ketalar, Ketaset, Ketajet) otrzymana została w 1962 roku, jako analog fencyklidyny (pierścień piperydynowy zastąpiono resztą etyloaminową). Stosowana była, jako wprowadzenie do narkozy właściwej. Jest niekompetytywnym antagonistą receptora NMDA. Nie upośledza oddychania, ale wywołuje amnezję, zaburza pamięć epizodyczną i semantyczną i z tego powodu, a także dlatego, że jest związkiem dobrze rozpuszczalnym w wodzie, bez smaku i zapachu, wykorzystywana jest w celach przestępczych jako pigułka gwałtu. Przewlekłe stosowanie wywołuje efekty behawioralne przypominające schizofrenię.

W grupie IV-tej środków objętych nadzorem wymieniany jest Placidyl i Pemolina.

Placidyl (etchlorwinol) należy do leków z grupy hypnoticum i sedativum. Jest to trzeciorzędowy alkohol (1-chloro-3-etylopent-1-en-4-yn-3-ol) o działaniu nasennym, uspokajającym i przeciwdrgawkowym. Długotrwałe stosowanie prowadzi do lekozależności, a nagłe przerwanie leku wywołuje objawy abstynencji typu barbituranowego (drżenia, wymioty, psychozy toksyczne). Z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może dawać stany majaczenia. Działa synergistycznie z etanolem.

Pemolina wywiera przeciwstawne działanie do placidyli, gdyż należy do psychostymulantów. Jest pochodną oksazolonu (2-amino-5-fenylo-4(5H)oksazolonu). Pobudza OUN podobnie jak amfetamina. Zmniejsza łaknienie. Stosowana jest u dzieci w zespołach zaburzeń zachowania i koncentracji, także w stanach wyczerpania po zabiegach chirurgicznych. Może powodować uzależnienia,

Uzależnienie psychiczne i fizyczne wywołuje także meprobamat, rzadkie przypadki uzależnień hydroksyzyna. Opisano uzależnienia od fenacetyny nazwane **fenacytomania**. Jest to uzależnienie od fenacetyny (tabletki od bólu głowy z krzyżykiem), które ma charakter zarówno psychiczny jak i fizyczny. U osób przewlekłe stosujących fenacetynę wzrasta tolerancja na lek i pojawia się zespół abstynencji. Dochodzi także do uszkodzenia nerek (zespół nerki analgetycznej) i zagrożenia chorobą nowotworową (IARC-prawdopodobny czynnik rakotwórczy dla ludzi).

Lista leków objętych specjalnym nadzorem jest długa i prawdopodobnie wciąż będzie się poszerzać. Niebezpieczeństwo polega nie tylko na wywoływaniu uzależnień, ale także wykorzystywania niektórych leków w celach przestępczych. Farmaceuta pracujący w aptece, będący dystrybutorem środków uzależniających musi być dobrze zorientowany w skali problemu i czujny na związane z tym zagrożenia.

Piśmiennictwo u autorki

SPIS TREŚCI

1.	<i>Leszek Paradowski, Marcin Braksator</i> Nieswoiste zapalenia jelit.....	5
2.	<i>Stanisław Jankowski</i> Jak rozpoznać symptomy i jak zapobiegać sepsie.....	13
3.	<i>Wojciech Cisowski, Maciej Włodarczyk</i> Naturalne polisacharydy i ich znaczenie w profilaktyce i terapii.....	21
4.	<i>Jadwiga Biernat</i> Kwas foliowy - z suplementów czy z pożywienia?.....	29
5.	<i>Stanisław Jankowski</i> Współczesne poglądy dotyczące roli szczepionek w profilaktyce chorób zakaźnych.....	37
6.	<i>Maria Rutkowska</i> Otyłość i jej leczenie.....	47
7.	<i>Anna Długosz</i> Substancje uzależniające.....	63