

Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 16 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 16
2010**

Wrocław 2011

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

na zakup aparatury, książek oraz inną pomoc ponad 300 000,00 złotych. Z roku na rok pomoc ta jest coraz większa.

Wielkość i zakres działań na rzecz Wydziału Farmaceutycznego w poprzednich latach uzależniona była i jest od wielkości gromadzonych przez Fundację środków finansowych. Stąd w działaniach swoich Fundacja zamierza nadal realizować obrane cele statutowe w stopniu zależnym od wypracowanych środków pieniężnych.

Przez ostatnie lata swojej działalności Fundacja „Farmacja Dolnośląska” udowodniła, że organizacja o takim charakterze jest w naszym środowisku potrzebna i może ona wiele zdziałać dobrego dla farmaceutów i farmacji.

Preparaty ziołowe w farmakoterapii stresu i zaburzeń snu (cz. I)

Początki badań naukowych nad stresem miały miejsce w drugiej połowie XIX i dotyczą prac Claude Bernarda (Kłod Berna;r) francuskiego fizjologa i patologa, profesora Sorbony oraz College de France i Ogrodu Roślin, który przedstawił teorię wzajemnego oddziaływania: organizmu i środowiska zewnętrznego oraz jedności zachodzących w organizmach żywych procesów życiowych. Dalsze ważne badania w tym zakresie wykonał Walter Cannon (Kanen) amerykański fizjolog, w początkach lat 30-ych XX wieku był współtwórcą pojęcia homeostazy („homeostaza określa stałość środowiska wewnętrznego jako stan dynamicznej równowagi utrzymywanej w wąskich granicach wartości przez skoordynowane procesy fizjologiczne”), prowadził również badania nad fizjologicznymi mechanizmami emocji i stresu. W 1936 roku prof. Hans Seley (Selji) kanadyjski fizjopatolog i endokrynolog dyrektor Instytutu Medycyn Doświadczalnej i Chirurgii na Uniwersytecie w Montrealu opracował teorię stresu i pojęcie stresu na określenie fizjologicznego stanu organizmu spowodowanego działaniem bodźców tzw. stresorów. Ważną rolę w badaniach nad stresem i kontrolowaniem stanów stresowych odegrał amerykański psycholog Robert Adera. Wykazał on, że szczury potrafią kontrolować swój układ odpornościowy. Powyższe odkrycie zwróciło uwagę na możliwość samokontrolowania innych procesów fizjologicznych między innymi stanów stresowych. Od 1974r pod wpływem tego spostrzeżenia powstała nowa dyscyplina zajmująca się m.in. zapobieganiem i radzeniem sobie z chorobami i stresem pod nazwą psycho-neuroimmunologia.

Stres chociaż należy do powszechnie wymienianych zjawisk i stosowanych pojęć, a na jego temat napisano bardzo dużo opracowań i ciągle powstają nowe, nie posiada zwartej, kompletnej definicji. Obecnie uważa się że: „ stresem jest każda zmiana w środowisku zewnętrznym lub wewnętrznym, która zaburza równowagę (homeostazę) organizmu”. Stres był i jest zawsze obecny w życiu człowieka i stanowi naturalny, fizjologiczny proces niezbędny dla rozwoju i życia organizmu. Pod wpływem stresu najogólniej następuje zdecydowane przygotowanie i przystosowanie organizmu do pokonania przeszkód, zwiększenia czujności, podjęcia decyzji w trudnych warunkach, a także ucieczki czy podjęcia walki lub działania. Jak widać stres powoduje nie tylko negatywne ale i pozytywne dla człowieka działania pozwalające na przetrwanie, osiągnięcie korzystnych wyników w trudnej sprawie czy pokonanie przeszkód i spełnienie wyznaczonych celów. Obecnie w codziennych warunkach życiowych w krajach cywilizowanych często reakcje stresowe są wyolbrzymiane i nieproporcjonalnie wzmożone w stosunku do zachodzących zdarzeń i sytuacji. W naszych czasach człowiek jest coraz bardziej atakowany przez

sytuacje stresowe co niezależnie od ich jakości i zasadności, obarcza organizm koniecznością częstych mobilizacji i systematycznym zakłócaniem wewnętrznej równowagi ustroju. Silnie obciążony sytuacjami stresowymi organizm znajduje coraz mniej czasu na powrót do równowagi i na regenerację. Sytuacja jest jednak taka, że stresu nie sposób uniknąć i wobec tego należy stres kontrolować i jak się potocznie mówi radzić sobie ze stresem łagodząc jego skutki i skracając czas ich trwania oraz przekształcać stres w proces dla nas korzystny i budujący. Pod tym względem bardzo korzystne rezultaty przynoszą badania naukowe z ostatnich lat, które dowodzą, że posiadamy znaczne możliwości psychiczne, o wiele większe niż dotychczas sądzono, umożliwiające skuteczniejszą odporność na stres i zapobiegania jego skutkom. Wykazano, że istotniejsze znaczenie ma nastawienie, sposób przyjęcia stresu niż rodzaj bodźca, który go wywołuje np. przeżywanie bólu po stracie najbliższej osoby lub ogromna radość na własnym ślubie dają podobne skutki fizjologiczne stresu w organizmie – w pierwszym przypadku powodem stresu to wielki smutek w drugim radość. Najważniejsze jest nie to że spotkał nas stres ale nasze odniesienie, podejście do niego, próby wyjścia z sytuacji stresowej.

Stres jest powodowany przez bodźce – stresory, które powodują zaburzenie równowagi wewnętrznej naszego organizmu – homeostazy. Istnieją trzy rodzaje stresorów:

1. Stresory (bodźce) fizyczne: należą tu czynniki: biologiczne, chemiczne i fizyczne o dużym natężeniu np.: – niska i wysoka temperatura, hałas m.in. zbyt głośna muzyka, praca maszyn, ruch uliczny, drobnoustroje jak wirusy, bakterie, pierwotniaki, grzyby i skutki ich działania np. infekcje, ból, choroby, utrata zdrowia, żrące i cuchnące substancje chemiczne, promieniowanie rentgenowskie, silne światło lub brak światła itd.
2. Stresory (bodźce) społeczne np.: trudności w pracy w nauce, wypadek komunikacyjny, obawa przed utratą pracy lub utrata pracy, utrata bliskiej osoby, utrata dóbr materialnych, utrata stanowiska, pobyt w szpitalu lub więzieniu itp.
3. Stresory (bodźce) psychologiczne np.: strach, obawa-lęk, zazdrość, poczucie winy, silne uczucie gniewu, nadmierne wymagania, miłość w sensie nieodpowiedzialnego uczucia, nienawiść, mobing itp.

Ciągły pospieszny rytm życia wydatnie sprzyja sytuacjom stresowym.

Działając na odpowiednie receptory stresory powodują w rezultacie cały szereg procesów powodujących mobilizację organizmu. Jako pierwsza zostaje pobudzona kora mózgowa i ośrodki emocjonalne w mózgu, zmienia się aktywność licznych neuronalnych układów ośrodkowych. W rezultacie powyższych i dalszych procesów następuje zwiększone wydzielanie tzw. hormonów stresu: adrenaliny, noradrenaliny, endorfin, enkefalin, glikokortykostereoidów, które działają na narządy wykonawcze układów: ruchu, oddechowego, sercowo-naczyniowego, pokarmowego i innych mobilizując organizm do większej wydajności w zakresie energetycznym i psychosomatycznym.

W związku z powszechnym występowaniem stresu powstaje pytanie czy jest on ostatecznie zjawiskiem negatywnym czy też pozytywnym dla naszego organizmu i w jakim stopniu?. Według profesora Selye (Selji) istnieją dwa podstawowe rodzaje stresu: stres ostry – stres dobry, pozytywny i stres przewlekły – stres szkodliwy, stres negatywny.

Stres ostry tzw. eustres (eu po grecku = dobry) charakteryzuje się krótkim czasem

trwania i pobudzaniem do działania, spotykamy się z nim w wielu sytuacjach życia codziennego n.p.: przed wystąpieniem publicznym, załatwianiem sprawy w urzędzie, w oczekiwaniu na pociąg, podróż lotnicza – szczególnie we współczesnych czasach, przechodzenie przez ulicę itp. Ostry stres nie jest chorobotwórczy, jak widać nie da się go uniknąć i nie da się bez niego żyć, jest powiązany z podstawowymi czynnościami życiowymi. Pobudza i wzmacnia naszą czujność, spostrzegawczość, umożliwia szybkie reagowanie, działanie, przygotowuje nas do większej aktywności. W takim ujęciu ostry stres jest pozytywny, pozwala nam przetrwać, szybko się pojawia i szybko odchodzi i organizm łatwo odzyskuje równowagę. Stres ostry powoduje przyspieszenie akcji oddechowej, akcji serca, wzrasta krzepliwość krwi, przekazywanie krwi do mózgu i mięśni, występuje rozszerzenie źrenic. Podczas ostrego stresu zostają pobudzone układy neuronalne odpowiedzialne za koncentrację uwagi, zwiększenie pobudliwości i agresji, wzrost wentylacji płuc i pojemności minutowej serca, przekazywanie krwi z miednicy i jamy brzusznej do ośrodkowego układu nerwowego (dla przypomnienia – ośrodkowy układ nerwowy składa się z mózgowia i rdzenia kręgowego) i mięśni, zostaje zwiększona glukoneogeneza (glukoneogeneza – przekształcanie metabolitów niecukrowych jak np.: aminokwasy, wytwarzane przez mięśnie i erytrocyty mleczany oraz glicerol uwalniany w przemianach tłuszczu, w glukozę lub glikogen), nasilają się procesy lipolizy (rozpad tłuszczu z uwolnieniem kwasów tłuszczowych) oraz hydrolizy białek (uwalnianie aminokwasów zużywanych m.in. w glukoneogenezie), zostają pobudzone przemiany konieczne do utrzymania homeostazy. Występuje hamowanie podwzgórzowych ośrodków pokarmowych i seksualnych, zmniejsza się ukrwienie jamy brzusznej i miednicy. Zostają ograniczone: łaknienie, wchłanianie, perystaltyka przewodu pokarmowego, jest hamowane libido, owulacja, spermatogeneza i zachowania seksualne. Występuje obniżenie wydolność układu immunologicznego połączone z immunosupresją.

Jednak stres ostry trwa krótko i po powyżej zacytowanych zaburzeniach jakie powoduje, organizm szybko i łatwo odzyskuje równowagę, nie występują chorobotwórcze szkody.

Natomiast stres przewlekły – *distres* – stres negatywny

to stres długotrwały lub stres o silnym natężeniu, który powoduje cierpienie, rozbicie psychiczne, ból. Stres przewlekły stanowi aktualnie poważny problem, pojawia się w sytuacjach z którymi człowiek nie może sobie poradzić, powoduje rozpacz oraz postawę rezygnacji i wycofywania. Wzmożone tempo życia, ciągły wzrost wymagań w pracy zawodowej, w trakcie zdobywania wiedzy – w szkole na uczelniach, także w domu, napięcia komunikacji samochodowej w bliższych i dalszych podróżach, sprawiają, że stres jest zbyt długo obecny w naszym codziennym życiu. Ten stan ciągle obecnego z nami stresu uniemożliwia organizmowi wypoczynek i powrót do równowagi. Właśnie taki przedłużający się stres to stres przewlekły bardzo dla organizmu szkodliwy. Stres przewlekły prowadzi do wyczerpania i osłabienia organizmu, wywołuje zaburzenia w koncentracji i racjonalnym myśleniu. Może zakłócać codzienny tryb życia powodując nerwowość, drażliwość, bezsenność, zaburzenia wegetatywne jak np. drżenie rąk, nadmierną potliwość. W wyniku stresu przewlekłego obserwuje się zaburzenie pracy poszczególnych układów np. układu odpornościowego wyrażające się obniżoną odpornością organizmu i zwiększoną zachorowalnością m.in. na choroby infekcyjne lub zaburzenia przewodu pokarmowego

powiązane z bólami brzucha, zaparciami, nieregularnym wypróżnieniem. Może także prowadzić do wielu chorób np.: układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego, schorzeń psychicznych, chorób nowotworowych i innych.

Wymienione powyżej przy występowaniu niechorobotwórczego stresu ostrego reakcje mobilizujące organizm zachodzą również podczas stresu przewlekłego, jednak w stresie przewlekłym ulegają znacznemu wydłużeniu w wyniku którego, wywołują niekorzystne dla organizmu zmiany. Np. przewlekłe hamowanie podwzgórzowych ośrodków pokarmowych i seksualnych, zmniejszenia ukrwienia jamy brzusznej i miednicy, ograniczenie łaknienia i perystaltyki przewodu pokarmowego, hamowanie libido, owulacji spermatogenezy i zachowań seksualnych nadaje tym reakcjom charakter patologiczny, osłabia organizm, a w wielu przypadkach powoduje bezpłodność.

W przypadku człowieka zdrowego stres przewlekły prowadzi do choroby, natomiast u osoby już chorej stres przewlekły znacznie utrudnia powrót do zdrowia a czasem nawet uniemożliwia wyzdrowienie.

W opanowaniu groźnego dla zdrowia stresu przewlekłego bardzo ważna jest świadomość, że kontrolujemy, panujemy nad dotykającym nas stresem przewlekłym. Taka świadomość znacząco zmniejsza negatywne skutki stresu w porównaniu do stanu stresowego w którym jesteśmy przekonani, że znajdujemy się w sytuacji bez wyjścia. Bardzo często jest tak, że nie zdajemy sobie sprawy, że o naszych możliwościach radzenia sobie ze stresem decyduje w dużym stopniu sposób w jaki spostrzegamy czy oceniamy trudną sytuację nie zaś sama sytuacja. Jak dowodzą badania naukowe posiadamy w naszej psychice znaczne zdolności i realne możliwości pozytywnego rejestrowania i oceny zdarzeń trudnych i pozytywnego postrzegania i oceny zdarzeń nawet tych najboleśniej-szych. Należy tylko przełamać wewnętrzny opór i skorzystać z naszych możliwości w tym względzie w czym pomocne mogą być wyjazd, zmiana otoczenia, zmianę nawet niewielką sposobu życia itp.. Zawsze należy szukać drogi wyjścia, nawet wtedy gdy znajdziemy się najtrudniejszym i najbardziej beznadziejnym położeniu.

Stwierdzono, że posiadanie świadomości iż możemy wpływać na aktualny stan rzeczy jest tak ważna, że wprowadzono podział na stres kontrolowany i niekontrolowany. W badaniach na zwierzętach i na ludziach wykazano wyższość, nadrzędność czynników psychogennych (stan emocji, zdolność do kontrolowania sytuacji stresowej) nad intensywnością i czasem działania stresora. Wykazano, że wydzielanie hormonów stresu jest wyraźnie większe i trwa dłużej w stanie niekontrolowanym. W badaniach na pacjentach wykazano, że pacjenci w stresie niekontrolowanym poddawali się biernie zabiegom personelu medycznego a bezradność przez nich odczuwana dodatkowo pogłębiała złe samopoczucie i depresję. Pacjenci w stresie kontrolowanym mieli świadomość oddziaływania na swój stan oceniali ból czyli napięcie bólu jako niższe niż niekontrolowani oraz przez krótszy czas przebywali w szpitalu. Stwierdzono że gdy pacjenci (np. onkologiczni) oceniali sytuację stresową jako możliwą do przezwyciężenia stres zaczynał spełniać działanie pozytywne, mobilizujące do walki z chorobą, stres niekontrolowany działał negatywnie na zdrowie pacjentów poprzez zmniejszanie aktywności układu immunologicznego i pogorszenia choroby podstawowej.

Sposoby radzenia sobie ze stresem można pogrupować następująco:

1) sposób życia ze szczególnym uwzględnieniem aktywności fizycznej,

- 2) oddziaływanie socjalne – środowiskowe, rodzinne i osób życzliwych i bliskich,
- 3) psychiatryczno-psychologiczne
- 4) farmakologiczne.

Poza farmakologicznym zapobieganiem stresowi istnieją jeszcze inne uznawane przez lekarzy sposoby radzenia sobie ze stresem, które dla porządku wymienię:

- 1) aktywność fizyczna, której najprostszym ale skutecznym wyrazem jest nie mniej niż 30-minutowy spacer na świeżym powietrzu w umiarkowanym tempie w ciągu dnia;
- 2) różne rodzaje masażu – masaż jest obecnie uznawany za pożyteczną wspomagającą metodę leczenia, zwiększa przepływ krwi w organizmie przez co wzmacnia usuwanie z organizmu zbędnych substancji, zmniejsza napięcie psychiczne, w stanach stresu ulgę przynosi masaż: szyi, pleców oraz ramion;
- 3) muzykoterapia;
- 4) chromoterapia (koloroterapia);
- 5) aromatoterapia;
- 6) medytacja;
- 7) Dieta antystresowa – stres i odżywianie ściśle łączą się ze sobą, należy jeść dużo produktów zawierających tryptofan prekursor serotoniny, która działa uspokajająco i poprawia nastrój. Serotonina jest też głównym składnikiem leków przeciwdepresyjnych wzrost jej stężenia w organizmie łączy się z poprawą nastroju. Do produktów zawierających tryptofan należą: banany, ananasy, pomidory, bakłażany, awokado, orzechy włoskie, figi, daktyle. Unikać należy alkoholu który, wbrew temu co się potocznie sądzi pogłębia stres i stany depresji.

W pojęciu stresu nie znajdują się zaburzenia nerwicowe – nerwice. W nerwicach nie występują zaburzenia w poznaniu i ocenie rzeczywistości (jak w innych chorobach psychicznych) stanowią one natomiast zaburzenia psychiczne o przykrych dla chorego objawach, których on nie akceptuje. Zaburzenia nerwicowe w odróżnieniu od przejściowych zaburzeń stresowych trwają długo jako choroba podstawowa np. stany lękowe ostre i przewlekłe występujące bez istotnego powodu. Nerwice mogą być m.in. wynikiem alkoholizmu u osób dotkniętych tym nałogiem-chorobą lub mogą występować u ich potomstwa. W leczeniu nerwic ważną rolę spełnia psychoterapia, stosowane są także leki uspokajające i przeciwdepresyjne.

Sen natomiast jest stanem funkcjonalnym mózgu przeciwnym do czuwania. Wykazano, że w śnie można wyróżnić dwie fazy: pierwsza wolnofalowa charakteryzuje się występowaniem w zapisie EEG fal o małej częstotliwości i wysokiej amplitudzie oraz faza druga tzw. paradoksalna w której podczas głębokiego snu występuje szybki rytm beta charakterystyczny dla stanu nasilonego czuwania. Sen charakteryzuje się znacznie obniżoną łącznością zmysłową organizmu ze środowiskiem. Stanowi jedną z podstawowych potrzeb biologicznych, której zaspokojenie jest niezbędne dla zachowania organizmu przy życiu. W trakcie snu zostaje obniżona wrażliwość na niektóre bodźce, jest zniesiona aktywność ruchowa, zwalnia się częstość skurczów serca i częstość oddechów, obniża przemiana materii. Podczas snu komórki mózgowe odpoczywają ten fakt ma wpływ na wszystkie czynności organizmu, w ten sposób mózg gromadzi energię do wykonywania intensywnych działań w okresie czuwania. Zaburzenia snu mogą być spowodowane

przez szereg przyczyn np. nadmierne pobudzenie psychiczne, sytuacje stresowe, przyjmowanie leków lub środków pobudzających, mogą powodować choroby wywołujące m.in. zatrucie mózgu przez toksyny lub toksyczne produkty przemiany materii, zaburzenie pracy serca, odczucie bólu itp. Leczenie zaburzeń snu polega na podawaniu leków nasennych w uzasadnionych przypadkach pod kierunkiem lekarzy specjalistów z tej dziedzin – w Polsce snem i jego zaburzeniami zajmują się dwie Kliniki Psychiatryczne na Uniwersytecie Medycznym (dawniej Akademii Medycznej) w Gdańsku i w Warszawie na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym – dawniej Akademii Medycznej. Zaburzenie snu, bezsenność w zależności od intensywności przedłuża okres czuwania i skraca czas wypoczynku organizmu, nasila zmęczenie organizmu i osłabienie układu nerwowego, ułatwia wystąpienie pobudzenia nerwowego i stresu, który powoduje bezsenność i dalsze wyczerpanie organizmu.

Niedokrwistości niedoborowe: zasady rozpoznawania i leczenia

Definicja i podział niedokrwistości

Pod pojęciem niedokrwistości rozumiemy stan, w którym dochodzi do obniżenia liczby erytrocytów i/lub poziomu hemoglobiny poniżej wartości zapewniającej właściwe utlenowanie tkanek. Pojęcie to uwzględnia więc dwa zjawiska: obniżenie poziomu hemoglobiny i/lub liczby erytrocytów poniżej wartości określanych jako norma dla płci i wieku (aspekt laboratoryjny niedokrwistości), oraz następstwa kliniczne tego obniżenia (niedotlenowanie tkanek i narządów).

Obniżenie liczby erytrocytów i/lub poziomu hemoglobiny mogą być następstwem upośledzenia wytwarzania erytrocytów lub ich hemoglobinizacji w wyniku niewydolności krwiotwórczej szpiku lub niedoboru substancji niezbędnych do erytropoezy (niedokrwistości pochodzenia centralnego), bądź też zaburzeń ich dystrybucji lub skrócenia czasu ich przeżycia (niedokrwistości pochodzenia obwodowego do których zalicza się m.in. niedokrwistości hemolityczne oraz wynikające z nadczynności powiększonej śledziony). Osobną kategorią niedokrwistości są stany wynikające z ostrej utraty krwi, oraz bardzo istotna grupa niedokrwistości o złożonej patogenezie (zaburzenia wytwarzania erytrocytów w szpiku oraz skrócenie ich przeżycia) zwana niedokrwistością chorób przewlekłych (anemia of chronic diseases, ACD) które towarzyszą, jak sama nazwa wskazuje, przewlekłym chorobom o charakterze infekcyjnym, zapalnym oraz nowotworowym (Tab. 1)

Mechanizm	Najczęstsze przyczyny
Centralny	• Hipo-/aplazja szpiku (samoistna, toksyczna, polekowa, poradiacyjna...) • Wyparcie utkania szpikowego przez klon komórek nowotworowych, zespoły mielodysplastyczne • Niedobór egzo- lub endogennych substancji niezbędnych do erytropoezy (erytropoetyna, Fe, wit. B12)
Obwodowy	• Skrócenie czasu przeżycia krwinek (hemoliza) • Nadczynność śledziony (hipersplenizm)
Ostra utrata krwi	Ostry krwotok
Niedokrwistość chorób przewlekłych	Przewlekłe choroby zapalne, infekcyjne, autoimmunologiczne, nowotworowe

Tab. 1. Patogenetyczny podział niedokrwistości

W różnicowaniu przyczyn niedokrwistości bardzo przydatny jest pomiar parametrów krwinek czerwonych, co jest obecnie rutynowo określane przez analizatory hematologiczne. Do najważniejszych z nich należą: średnia objętość krwinek czerwonych (mean corpuscular volume, MCV, średnia masa hemoglobiny w krwince (mean corpuscular hemoglobin, MCH), oraz średnie stężenie hemoglobiny w krwince (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC). Wskaźniki te wylicza się z liczby erytrocytów, hematokrytu oraz stężenia hemoglobiny według następujących wzorów:

$$\text{MCV (fl)} = \frac{\text{hematokryt (\%)} \times 10}{\text{Liczba krwinek czerwonych w } 10^6/\mu\text{l lub T/l}}$$

$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{Poziom hemoglobiny (g/dl)} \times 10}{\text{Liczba krwinek czerwonych w } 10^6/\mu\text{l lub T/l}}$$

$$\text{MCHC (\%)} = \frac{\text{Poziom hemoglobiny (g/dl)}}{\text{Hematokryt (L/L)}}$$

Największe znaczenie praktyczne ma MCV, którego wartość pozwala podzielić niedokrwistości na 3 grupy: mikrocytowe (MCV poniżej normy, tzn. < 80 fl), normocytowe (MCV w granicach normy, tzn. 80 – 100 fl) oraz makrocytowe (MCV podwyższone, tzn. > 100 fl). Zdecydowanie najczęstszą przyczyną niedokrwistości mikrocytowych w naszej strefie geograficznej jest niedobór żelaza, spotyka się ją także w ACD, znacznie rzadziej natomiast jest ona wynikiem wrodzonych hemoglobinopatii lub ma charakter tzw. niedokrwistości sideroblastycznej. Niedokrwistości normocytowe obserwuje się w hipo/aplazjach szpiku kostnego, białaczkach, po ostrych krwotokach, w zespołach hemolitycznych i w chorobach przewlekłych. Do przyczyn niedokrwistości makrocytowych zaliczamy natomiast niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, alkoholizm, choroby wątroby, zespoły mielodysplastyczne i działanie niektórych leków (Tab. 2). Tak więc dokładna analiza wyniku morfologii krwi dostarcza cennych informacji co do możliwych przyczyn zaburzeń układu czerwonekrwinkowego.

Niedokrwistość	Najczęstsze przyczyny
Mikrocytowa	• Niedobór żelaza • Wrodzone hemoglobinopatie • Niedokrwistość sideroblastyczna • Choroby przewlekłe
Normocytowa	• Hipo/aplazia szpiku • Białaczki • Zespoły hemolityczne • Choroby przewlekłe • Ostra utrata krwi
Makrocytowa	• Niedobór witaminy B12 lub kwasu foliowego • Choroby wątroby • Alkoholizm • Zespoły mielodysplastyczne • Po lekach

Tab. 2. Podział niedokrwistości pod względem wielkości krwinek czerwonych

Pojęcie niedokrwistości niedoborowych

Pod pojęciem niedokrwistości niedoborowych rozumie się zaburzenia krwiotworzenia, wynikające z niedoboru egzogennych substancji uczestniczących w syntezie hemu lub globiny. W grę wchodzi przede wszystkim niedobór żelaza, witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, znacznie rzadziej witamin A, B₆, C i E. Należą więc one do niedokrwistości powstałych w mechanizmie centralnym, a więc wynikłe ze zmniejszonego wytwarzania krwinek czerwonych lub ich hemoglobinizacji. Omawiając ich etiopatogenezę i symptomatologię należy przede wszystkim podkreślić, że odstęp czasowy pomiędzy ograniczeniem dowozu danej substancji a ujawnieniem się niedokrwistości może być bardzo długi, niekiedy wieloletni, co zależy od dysproporcji pomiędzy zapotrzebowaniem na tę substancję i jej podażą, a także od jej zapasów ustrojowych. I tak, przykładowo, ustrojowe rezerwy witaminy B₁₂ pokrywają około 3-5 latnie na nią zapotrzebowanie. Oznacza to, że po całkowitej resekcji żołądka prowadzącej do niemożliwości wchłaniania witaminy B₁₂ ze względu na brak produkowanego przez komórki okładzinowe żołądka czynnika Castle'a, objawy niedokrwistości makrocytowej wystąpią dopiero po kilku latach od zabiegu.

Należy też pamiętać, że wymienione substancje warunkujące prawidłowy przebieg erytropoezy są też niezbędne do licznych procesów metabolicznych zachodzących poza układem krwiotwórczym. Dlatego też drugą wspólną cechą niedokrwistości niedoborowych jest to, że objawom tzw. głodu tlenowego, czyli niedostatecznej podaży tlenu do tkanek i narządów szczególnie wrażliwych na jego niedobór (serce, ośrodkowy układ nerwowy) towarzyszą objawy zaburzeń funkcjonowania innych układów wymagających danej substancji do swojego metabolizmu. Należy wreszcie pamiętać, że niedokrwistości niedoborowe mają często charakter złożony, szczególnie w stanach niedożywienia czy po rozległych resekcjach przewodu pokarmowego.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza

Niedokrwistość z niedoboru żelaza, zwana inaczej niedokrwistością sideropeniczną, należy do najczęstszych patologii układu krwiotwórczego obserwowanych w krajach rozwiniętych ekonomicznie. Omówienie tej niedokrwistości należy zacząć od przypomnienia roli tego pierwiastka w metabolizmie, jego dystrybucji w ustroju i czynników wpływających na zapotrzebowanie. Żelazo jest nie tylko składnikiem hemoglobiny (ok. 2/3 całej puli żelaza ustrojowego wynoszącej ok. 4-5 g), ale też i białka mięśniowego (mioglobiny – 5-10% żelaza ustrojowego), cytochromów i wielu enzymów (katalazy, peroksydazy, enzymów uczestniczących w syntezie kwasów nukleinowych itp. (<1% żelaza ustrojowego)). Ok. 20-25% całej puli tego pierwiastka jest zmagazynowanych w makrofagach jako postać trójwartościowa w postaci kompleksów z białkami zwanymi ferrytyna i hemosyderyna. Kompleksy te są źródłem żelaza w sytuacjach niedostatecznej jego podaży z pokarmem. Dobowa utrata żelaza z przewodu pokarmowego (złuszczenia się nabłonek, żółć, mikrokrwawienia), z moczem i potem wynosi u dorosłego człowieka ok. 1 mg, i takie też jest dzienne zapotrzebowanie na niego u mężczyzn i nie miesiączkujących kobiet. U kobiet w wieku prokreacyjnym, a więc tracących regularnie żelazo z krwią miesiączkową, to zapotrzebowanie wynosi 1,5 – 2 mg. Ze względu na jego znaczenie w metabolizmie komórek szybko dzielących się, zapotrzebowanie na niego jest znacznie wyższe u kobiet w ciąży i karmiących (3,5 – 4 mg), niemowląt i małych dzieci (0,5 – 1,5 mg) oraz młodzieży (1,5 – 2 mg). Te grupy społeczeństwa: kobiety w okresie prokreacyjnym, ciężarne, karmiące, dzieci i młodzież są więc szczególnie narażone na niedobór żelaza.

Żelazo występuje w produktach spożywczych jako dobrze wchłaniane tzw. żelazo hemowe (mięso ryby) i słabo, bo zaledwie w < 5%, przyswajalne żelazo niehemowe, obecne w jajach, produktach mlecznych i warzywach zielonych. Ocenia się, że przeciętna dieta w rozwiniętych krajach naszej strefy geograficznej zawiera ok. 6 mg żelaza na 1000 kcal zawartych w pokarmach, z czego wchłania się średnio ok. 10%. Tak więc, przykładowo, dieta o wartości 2500 kcal będzie zawierała 15 mg żelaza, z czego zostanie przyswojone 10%, czyli 1,5 mg – co jest ilością wystarczającą dla mężczyzny, ale będącą na dolnej granicy lub wręcz poniżej normy zapotrzebowania dla kobiety miesiączkującej. Tłumaczy to dużą częstość niedoboru żelaza u kobiet w wieku prokreacyjnym nawet w krajach o prawidłowych nawykach żywieniowych.

Żelazo pokarmowe występujące w postaci trójwartościowej ulega w kwaśnym środowisku soku żołądkowego redukcji do jonów dwuwartościowych. Żelazo dwuwartościowe przechodzi z żołądka do dalszych odcinków przewodu pokarmowego. Jest ono wchłaniane w górnym odcinku jelita cienkiego, tzn. w dwunastnicy i w początkowym odcinku jelita czczego, gdzie w błonie śluzowej jest utleniane do trójwartościowego. W tej formie łączy się tam z apoferrytiną, tworząc żelazoproteid ferrytynę. Ferrytyna pod wpływem czynników redukujących rozpada się do białka i żelaza dwuwartościowego, które przechodzi do osocza, gdzie łączy się z beta-1-globiną tworząc transferynę, rozprowadzającą żelazo do wszystkich komórek posiadających na swojej powierzchni receptory dla transferyny. Największą gęstość tych receptorów posiadają komórki prekursorowe erytropoezy (erytroblasty) w szpiku kostnym.

Do niedoboru żelaza dochodzi wówczas, gdy jego podaż nie pokrywa zapotrzebowania ustrojowego. Może to miejsce szczególnie w sytuacjach, gdy fizjologicznie wzrasta zapotrzebowanie na ten pierwiastek (ciąża, laktacja, okres szybkiego wzrostu, leczenie erytropoetyną lub witaminą B₁₂), zwiększa się jego utrata (przewlekłe krwawienia: miesięczne, patologiczne oraz u wielokrotnych dawców krwi), lub też upośledzona jest jego podaż (dieta ściśle wegetariańska, choroby przewodu pokarmowego, hipo- i atansferynemia). Najważniejsze przyczyny niedoboru żelaza są wymienione w Tab. 3.

Mechanizm niedoboru Fe	Najczęstsze przyczyny
Zwiększone zapotrzebowanie	• Ciąża, laktacja • Okres szybkiego wzrostu • Leczenie erytropoetyną lub witaminą B12
Zwiększona utrata	• miesięczne i inne ginekologiczne • z przewodu pokarmowego (rak jelita grubego, rak żołądka, choroba wrzodowa, żylaki przełyku, odbytu, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, polipy, uchyłki choroby pasożytnicze) • z dróg oddechowych • z dróg moczowych • nadmierna eksploatacja krwiodawców
Obniżona podaż	• Przyczyny dietetyczne (rzadko) • Upośledzenie wchłaniania (stan po resekcji żołądka, przepuklina roztworu przełykowego, przewlekłe biegunki, zespół złego wchłaniania, nieżyt zanikowy błony śluzowej żołądka) • Upośledzenie transportu (hipo- i atansferynemia)

Tab. 3. Najczęstsze przyczyny niedoboru żelaza

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że zdecydowanie najczęstszą przyczyną niedoboru żelaza w naszej populacji są krwawienia miesięczne, przy czym nawet krwawienia określane przez kobiety jako prawidłowe (co jest określeniem bardzo względnym!) mogą, po różnie długim okresie trwania, spowodować stan sideropenii. Wynika to wprost z przytoczonych wyżej wyliczeń ilości żelaza dostarczanej w przeciętnej diecie w relacji do dziennego zapotrzebowania na ten pierwiastek. U mężczyzn natomiast trzeba pamiętać, że stwierdzając niedobór żelaza należy bezwzględnie dążyć do wykrycia patologii powodującej jego utratę, a zwłaszcza wykluczyć raka jelita grubego, którego pierwszym objawem jest często bezobjawowa anemia sideropeniczna. Nie przeprowadzenie diagnostyki przewodu pokarmowego w przypadku anemii sideropenicznej o niejasnej przyczynie jest poważnym błędem, który poprzez opóźnienie rozpoznania ewentualnej choroby nowotworowej może kosztować życia pacjenta. Wreszcie, niedocenianą przyczyną niedoboru żelaza jest nadmierna eksploatacja dawców krwi. Jedna donacja (ok. 450 ml)

zawiera bowiem ok. 230 mg żelaza; tak więc oddawanie krwi z częstotnością 4 jednostek rocznie zwiększa dzienne zapotrzebowanie do ok. 3,5 mg/dobę, co jest bardzo trudne do uzyskania samą dietą i wymaga uzupełnienia farmakologicznego. Nic więc dziwnego, że badania wykonane w Dolnośląskim Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolечnictwa wykazały laboratoryjne cechy niedoboru żelaza u prawie połowy wielokrotnych regularnych dawców krwi.

Niedobór żelaza jest procesem kilkuetapowym, często wieloletnim, z długim okresem bezobjawowym. Pierwszą oznaką zbyt małej podaży tego pierwiastka jest obniżenie surowiczego poziomu ferrytyny. Świadczy to o stopniowym wyczerpywaniu rezerw żelaza zawartych w makrofagach, przy czym w początkowym okresie rezerwy te zapewniają utrzymanie prawidłowego poziomu żelaza w surowicy. W następnym etapie dochodzi do obniżenia surowiczego poziomu żelaza, ale jeszcze nie na tyle, aby miało to wpływ na erytropoezę. W końcu jednak zapasy żelaza i jego surowiczy poziom nie wystarczają do prawidłowej hemoglobinizacji krwinek i rozwija się niedokrwistość mikrocytowa. Jak w innych anemiach niedoborowych, jej objawy zależą nie tylko od głodu tlenowego, ale też wynikają z dysfunkcji tkanek wymagających żelaza, głównie skóry, jej przydatków i układu odpornościowego. Objawy wynikające z niedotlenowania tkanek, szczególnie ośrodkowego układu nerwowego i mięśnia serca to bladość, osłabienie, męczliwość, drażliwość, bóle i zawroty głowy oraz szумы w uszach, skłonność do omdleń, tachykardia czy nasilenie dolegliwości stenokardialnych, w skrajnej sytuacji zawał mięśnia serca. Zaburzenia w zakresie skóry i jej przydatków to suchość skóry, łamliwość, podłużne prążkowanie i miseczkowate wgłobienie paznokci, wypadanie i przedwczesne siwienie włosów, a także zajady w kącikach ust i zapalenie błony śluzowej języka i przełyku.

Rozpoznanie niedokrwistości z niedoboru żelaza jest oparte na stwierdzeniu jej charakteru mikrocytowego oraz na wykazaniu laboratoryjnych wskaźników niedoboru tego pierwiastka. Niedokrwistości może towarzyszyć mierna leukopenia i mało- lub nadpłytkowość. W celu zbadania gospodarki żelazowej w rutynowej praktyce hematologicznej oznacza się poziom żelaza oraz całkowitą zdolność jego wiązania (total iron binding capacity, TIBC), surowiczy poziom ferrytyny i rozpuszczalnego receptora dla transferyny (sTfR). Typowe dla niedokrwistości sideropenicznej jest nie tylko obniżenie surowiczego poziomu żelaza, ale też podwyższenie TIBC, sTfR i obniżenie ferrytyny. Należy pamiętać, że obniżenie surowiczego poziomu żelaza, podobnie jak obniżenie MCV, mogą też wystąpić w niedokrwistości chorób przewlekłych, dlatego też samo tylko wykazanie hiposideremii nie może być podstawą rozpoznania niedokrwistości z niedoboru tego pierwiastka. Z drugiej zaś strony ferrytyna jest białkiem, którego surowicze stężenie podwyższa się w stanach zapalnych, dlatego też hipoferrytynemia, charakterystyczna dla niedoborów żelaza począwszy od ich najwcześniejszych stadiów, może nie wystąpić u chorych ze współistniejącymi przewlekłymi chorobami zapalnymi.

W leczeniu niedokrwistości należy przede wszystkim starać się wykryć i, w miarę możliwości, usunąć jej przyczynę. Jak wspomniano wcześniej, w pierwszej kolejności należy wykluczyć przewlekłe krwawienie jako objaw choroby nowotworowej szczególnie przewodu pokarmowego – badaniem per rectum, badaniem stolca na krew utajoną oraz, w razie potrzeby, badaniami endoskopowymi.

Leczenie substytucyjne niedoboru żelaza polega na podawaniu doustnych preparatów żelaza dwuwartościowego w postaci siarczanu, chlorku lub glukonianu. Bardzo istotne jest przestrzeganie zasad przyjmowania preparatu – na czczo lub 2 godziny po ostatnim posiłku, popijane zwykłą wodą (nie kawą, herbatą ani mlekiem). Dawkowanie wynosi 100-200 mg na dobę w przeliczeniu na żelazo elementarne. Do najważniejszych objawów niepożądanych należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe, jak zaparcia, nudności czy bóle brzucha, które niekiedy ustępują lub ulegają złagodzeniu przy kontynuacji leczenia. Pacjenci muszą też być uprzedzeni o wystąpieniu ciemnego zabarwienia stolca. W ostatnich latach do leczenia wprowadzono preparaty żelaza trójwartościowego, które mają tę zaletę że mogą być podawane podczas lub po posiłku – dobowe dawkowanie wówczas wynosi 300 mg żelaza elementarnego. Wyraźny wzrost poziomu hemoglobiny obserwuje się już po 3-4 tygodniach podawania leku, ale leczenie należy kontynuować co najmniej 6-12 miesięcy po wyrównaniu anemii w celu uzupełnienia ustrojowych rezerw żelaza, i to pod warunkiem usunięcia przyczyny jego niedoboru. Gdy nie jest to możliwe leczenie należy prowadzić odpowiednio dłużej, co w praktyce oznacza, że kobiety miesiączkujące, zwłaszcza obficie, muszą przyjmować żelazo niekiedy aż do menopauzy. W rzadkich przypadkach nietolerancji lub braku wchłaniania żelaza doustnego istnieją wskazania do podawania go drogą pozajelitową. Obecnie nie poleca się stosowania żelaza domięśniowo z uwagi na ryzyko ropni pośládka, zrostów i nieodwracalnych przebarwień. Preparaty dożylnie natomiast, ze względu na (niewielkie) ryzyko reakcji anafilaktycznych, należy podawać w warunkach szpitalnych, przy czym obowiązuje obliczenie należnej dawki całkowitej, bowiem, w odróżnieniu od substytucji doustnej, możliwe jest przedawkowanie leku. Można się tu oprzeć na szacunkowej ocenie zapotrzebowania wynoszącej 150 mg Fe na zwiększenie hemoglobiny o 1 g/dl plus 1000 mg na uzupełnienie rezerw tkankowych. Odpowiedź na leczenie pozajelitowe ma miejsce po takim samym czasie jak po preparatach doustnych, dlatego też podawanie żelaza dożylnie wyłącznie w celu uzyskania szybkiego wyrównania niedokrwistości jest niecelowe. Gdy niemożliwe jest podawanie żelaza ani w postaci preparatów doustnych ani pozajelitowych, jedynym sposobem jego uzupełnienia są przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych.

Niedokrwistości megaloblastyczne: niedobór witaminy B₁₂ i kwasu foliowego

Witamina B₁₂ (kobalamina) oraz kwas foliowy pełnią istotną, powiązaną ze sobą rolę w licznych przemianach ustrojowych, w tym w syntezie kwasów nukleinowych. Kwas foliowy jest donorem reszt jednowęglowych dla różnych procesów metabolicznych, w tym w syntezie tymidyny. Jego niedobór prowadzi więc do zaburzeń syntezy tej zasady azotowej wchodzącej w skład DNA, natomiast synteza RNA nie jest zależna od kwasu foliowego. W wyniku tego niedobór kwasu foliowego, podobnie jak i kobalaminy, uczestniczącej w odzyskiwaniu aktywnego tetrahydrofolianu z jego formy metylowanej, zaburza syntezę DNA nie upośledzając istotnie metabolizmu RNA, a tym samym biosyntezy białek. Dlatego też niedobór wymienionych substancji prowadzi do charakterystycznych

zaburzeń tkanek szybko odnawiających się, w tym hematopoezy, co nosi nazwę odnowy megaloblastycznej. Polega ona na głębokim upośledzeniu dojrzewania jąder komórkowych przy niezaburzonym dojrzewaniu cytoplazmy, co prowadzi do dysproporcji pomiędzy niedojrzałym jądrem a zwiększoną masą cytoplazmy powodującej charakterystyczne zwiększenie rozmiarów komórek. Jak to ma miejsce w innych zespołach niedoborowych, objawy dotyczą nie tylko linii czerwonekrwinkowej (niedokrwistość megaloblastyczna), ale też linii granulocytowej i płytkotwórczej, których odnowa również jest zależna od wydolności biosyntezy zasad azotowych.

Witamina B₁₂ (kobalamina) jest czynnikiem niezbędnym nie tylko dla syntezy kwasów nukleinowych, ale też dla metabolizmu komórek nerwowych. Oprócz współdziałania z folianami w syntezie DNA jest ona bowiem koenzymem reakcji metylacji homocysteiny, będącej kluczowym etapem syntezy metioniny. Pochodna metioniny natomiast, S-adenozylometionina, jest jedynym donorem grup metylowych dla licznych procesów zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym, jak metabolizm białek, fosfolipidów błonowych czy neurotransmiterów. Kobalamina bierze też udział w przemianie metylomalonylokoenzymu A do bursztynylokoenzymu A. W wyniku zahamowania tej reakcji powstaje kwas metylomalonowy, wydalany z moczem, oraz kwas propionowy, który następnie ulega metabolizmowi do kwasów tłuszczowych odkładających się w osłonkach nerwowych. Tłumaczy to objawy neurologiczne, które występują w niedoborze witaminy B₁₂, a które nie korygują się, a nawet pogarszają, pod wpływem podawania choremu z niedoborem tej witaminy samego tylko kwasu foliowego.

Oprócz cech wspólnych dla niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego istnieją istotne odrębności w obrazie klinicznym i leczeniu tych stanów, dlatego też zostaną one omówione oddzielnie.

Niedobór witaminy B₁₂

Kobalamina, podobnie jak i inne witaminy, nie jest syntetyzowana przez organizm człowieka i musi być dostarczona z pokarmem. Dobowe zapotrzebowanie wynosi 1-3 µg. Z pożywieniem dostarczane jest przeciętnie 5-30 µg, z czego wchłonięciu ulega ok. 20%. Najbogatszym jej źródłem jest mięso, wątróbka, ryby, a także jaja i mleko. Ustrojowe rezerwy kobalaminy są szacowane na ok. 2-5 mg, co wystarcza na pokrycie 3-5 letniego zapotrzebowania. Po takim też czasie rozwija się zespół niedoborowy wit. B₁₂ w przypadku całkowitego wstrzymania jej dowozu. W żołądku, pod wpływem pepsyny i kwasu solnego, kobalamina uwalnia się z pokarmów i wiąże z czynnikiem wewnętrznym Castle'a (intrinsic factor, IF), będącym glikoproteiną produkowaną przez komórki okładzinowe żołądka. Kompleksy kobalamina-IF są wchłaniane w końcowym odcinku jelita krętego, po czym witamina B₁₂, w połączeniu z transkobalaminami, jest rozprowadzana w krwią do komórek docelowych.

Niedobór witaminy B₁₂ może być wynikiem bądź jej niedostatecznej podaży bądź zaburzeń wchłaniania. Niedostateczna podaż może mieć charakter bezwzględny (dieta uboga w witaminę B₁₂, co ma miejsce rzadko) lub względny (zużycie kobalaminy przez bakterie kolonizujące jelito cienkie lub bruzdogłowca szerokiego).

Upośledzone wchłanianie jest najczęściej wynikiem niedoboru IF w przebiegu choroby Addisona-Biermera, zespołów poreszekcyjnych dotyczących żołądka lub jelita cienkiego i zespołów złego wchłaniania (Tab. 4).

Mechanizm niedoboru wit. B ₁₂	Najczęstsze przyczyny
Niedostateczna podaż	• Niedożywienie, dieta ściśle wegetariańska • zespół ślepej pętli • zakażenie bruzdogłowcem szerokim
Zaburzenia wchłaniania	• Niedobór IF: ○ Choroba Addisona-Biermera, ○ Stan po resekcji żołądka, • Zaburzenia wchłaniania jelitowego: ○ Rozległe resekcje jelita cienkiego ○ Zespoły złego wchłaniania ○ Przewlekłe zapalenie trzustki ○ Niektóre leki

Tab. 4. Najczęstsze przyczyny niedoboru witaminy B₁₂

Na szczególną uwagę zasługuje choroba Addisona-Biermera, autoimmunologiczny zanik błony śluzowej żołądka z następowym niedoborem IF. Była ona niegdyś nazywana niedokrwistością złośliwą, gdyż przed wprowadzeniem do leczenia preparatów witaminy B₁₂ prowadziła do śmierci. Dotyczy ona z reguły osób po 60 roku życia, choć wyodrębniono też jej postać młodzieńczą. W surowicy części chorych stwierdza się przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym żołądka, IF oraz kompleksom witaminy B₁₂-IF, mające znaczenie diagnostyczne szczególnie w różnicowaniu z innymi przyczynami niedokrwistości makrocytowej.

Objawy niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ dotyczą, podobnie jak i w innych anemiach niedoborowych, nie tylko układu krwiotwórczego ale też i innych układów których funkcjonowanie zależy od podaży tej witaminy, szczególnie układu nerwowego. Objawy wynikające z niedoboru hemoglobiny jako nośnika tlenu są takie same jak w innych niedokrwistościach (osłabienie, bóle i zawroty głowy, zaburzenia koncentracji uwagi, mroczki przed oczami, tachykardia, pojawienie się lub nasilenie bólów wieńcowych). Należy pamiętać, że w związku ze stosunkowo powolnym rozwojem tej niedokrwistości wytwarzają się mechanizmy przystosowawcze, dzięki którym objawy te niekiedy są nieproporcjonalnie słabo wyrażone w stosunku do głębokości deficytu hemoglobiny. Bardzo istotne są, typowe dla niedokrwistości z niedoboru kobalaminy, zaburzenia neurologiczne. Najbardziej charakterystyczne to tzw. zespół zwyrodnienia sznurów bocznych i tylnych rdzenia kręgowego, a także drażliwość, zaburzenia widzenia, parestezje, a w skrajnych przypadkach objawy psychiatryczne. Zaburzenia proliferacji

szybko odnawiających się komórek błon śluzowych przewodu pokarmowego manifestują się w sposób najbardziej typowy zapaleniem języka.

Niedokrwistość ma charakter makrocytowy, często towarzyszy jej leukopenia i małopłytkowość. Mielogram, którego wykonanie jest obowiązkowe przed rozpoczęciem leczenia substytucyjnego, wykazuje cechy odnowy megaloblastycznej. Surowiczy poziom witaminy B_{12} jest z reguły obniżony. Należy jednak pamiętać, że jest on obniżony niekiedy też u osób zdrowych, z drugiej zaś strony stężenie kobalaminy we krwi bywa prawidłowe też w jawnym klinicznie jej niedoborze. Tłumaczy się to tym, że witamina B_{12} dostępna dla tkanek, transportowana w kompleksie z transkobalaminą II, stanowi tylko 10-20% oznaczanej biochemicznie kobalaminy osoczowej. Dlatego też obniżony surowiczy poziom witaminy B_{12} nie jest sam w sobie dowodem jej niedoboru, podobnie jak poziom prawidłowy tego niedoboru nie wyklucza. Z uwagi na skrócony czas przeżycia nieprawidłowo dojrzewających erytroblastów w szpiku, można stwierdzić laboratoryjne cechy hemolizy: podwyższony poziom bilirubiny wolnej (pośredniej) oraz podwyższoną aktywność LDH. Bardziej specjalistyczne badania potwierdzające niedobór witaminy B_{12} to podwyższony surowiczy poziom kwasu metylomalonowego i homocysteiny, znacznie zwiększone wydalanie kwasu metylomalonowego w moczu i brak wchłaniania wit. B_{12} po podaniu doustnym kobalaminy znakowanej radioaktywnie (test Schillinga). U pacjentów z niedokrwistością Addisona-Biermera obowiązkowe jest wykonanie gastroskopii celem potwierdzenia nieżytu zanikowego błony śluzowej żołądka, a następnie jej okresowe powtarzanie z uwagi na zwiększone ryzyko raka żołądka.

Leczenie niedoboru wit. B_{12} polega na jej podawaniu substytucyjnym. Za drogę podawania z wyboru uważa się wciąż iniekcje domięśniowe, zaczynając od dawki wysycającej (np. 1000 μg przez 10 dni), ewentualnie z kwasem foliowym, a następnie podając dawki podtrzymujące. Ponieważ przyczynę niedoboru kobalaminy rzadko udaje się usunąć, podawanie jej należy kontynuować przez całe życie. Miara skuteczności leczenia jest wycofanie się objawów: zapalenie języka i objawy psychiatryczne ustępują natychmiast, po kilku dniach dochodzi do znacznej zwyżki retikulocytozy (przełom retikulocytowy) jako wyrazu regeneracji erytropoezy, natomiast wyrównanie morfologii krwi następuje po kilku tygodniach. Dolegliwości ze strony obwodowego układu nerwowego, jak parestezje, ustępują niekiedy dopiero po kilku miesiącach, a niekiedy pozostają na stałe. Przerwanie leczenia prowadzi nieuchronnie do nawrotu objawów, choć z reguły dopiero po kilku latach od zaprzestania kuracji. Należy pamiętać, że podczas odbudowy erytropoezy zwiększa się zapotrzebowanie na żelazo i może dojść do jego niedoboru. Jak wspomniano poprzednio, podawanie samego tylko kwasu foliowego może spowodować poprawę hematologiczną, ale nie zapobiegnie to rozwojowi objawów neurologicznych, a nawet może je przyspieszyć lub nasilić. W piśmiennictwie ostatnich lat zwraca się uwagę na możliwość skutecznej substytucji witaminy B_{12} drogą doustną. Jej wchłanianie drogą zwykłej dyfuzji, przy braku IF, ocenia się na ok. 1% podanej dawki, a więc dawka dobową powinna wynieść ok. 10 mg.

Niedobór kwasu foliowego

Źródłem kwasu foliowego dla człowieka są przede wszystkim rośliny zielone, a także wątróbka, drożdże i orzechy. Dobowe zapotrzebowanie ocenia się na 0,1 – 0,2 mg, przy czym należy mieć na względzie duże jego straty podczas gotowania (co nie jest istotnym problemem w przypadku witaminy B₁₂). Rezerwy ustrojowe kwasu foliowego wynoszą 10 – 20 mg, a więc są wystarczające zaledwie na kilka miesięcy. Jego niedobór może być spowodowany zarówno niedoborami dietetycznymi, jak i zaburzeniami wchłaniania w przebiegu patologii przewodu pokarmowego oraz zaburzeniem metabolizmu pod wpływem wielu leków i ksenobiotyków. Szczególne miejsce zajmuje tu przewlekły alkoholizm. Spaczony metabolizm folianów u osób nadużywających go jest jedną z przyczyn niedokrwistości makrocytowej bardzo często stwierdzanej u alkoholików. Ważną praktycznie przyczyną niedoboru kwasu foliowego jest wreszcie zwiększone zapotrzebowanie w stanach dużej aktywności proliferacyjnej komórek, np. w ciąży zwłaszcza mnogiej, u kobiet zachodzących w ciążę w krótkich odstępach czasu, oraz w chorobach z szybką odnową tkanek lub z hiperkatabolizmem, jak w przewlekłej hemolizie, złuszczaćającym zapaleniu skóry, nadczynności tarczycy lub u chorych dializowanych (Tab. 5). W tych stanach obowiązuje profilaktyczne podawanie kwasu foliowego.

Mechanizm niedoboru kwasu foliowego	Najczęstsze przyczyny
Niedostateczna podaż	• Błędy dietetyczne, „dieta herbaciano-sucharkowa” • Zużycie przez bakterie jelitowe (zespół ślepej pętli)
Zaburzenia wchłaniania	Stan po rozległej resekcji jelita cienkiego, zespoły złego wchłaniania, zapalenia jelit
Zaburzenia metabolizmu	• Leki (cytostatyki antymetaboliczne, fenobarbital, leki przeciwdrgawkowe, trimetoprim, cyklosporyna, doustne antykoncepcyjne) • Alkohol
Zwiększone zapotrzebowanie	• Ciąża • Choroby złuszczaćające skóry • Przewlekła hemoliza • Nadczynność tarczycy • Hemodializy

Tab. 5. Najczęstsze przyczyny niedoboru kwasu foliowego

Obraz hematologiczny niedoboru kwasu foliowego nie różni się istotnie od niedoboru witaminy B₁₂ i obejmuje niedokrwistość makrocytową często współistniejącą z leukopenią i małopłytkowością z morfologicznymi zaburzeniami elementów morfotycznych krwi, odnowę megaloblastyczną w szpiku oraz laboratoryjne, zazwyczaj umiarkowane cechy hemolizy. W odróżnieniu od niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂,

surowiczy poziom kwasu metylomalonowego i jego wydalanie z moczem są prawidłowe. Oznaczanie surowiczego poziomu kwasu foliowego, choć rutynowo wykonywane, bywa trudne do interpretacji, m.in. z powodu znacznej zmienności wyników, które muszą być traktowane z dużą ostrożnością. Wreszcie, najistotniejszą różnicą pomiędzy niedoborem witaminy B₁₂ a kwasu foliowego jest to, że w niedoborze folianów nie występują zaburzenia neurologiczne.

Leczenie substytucyjne niedoboru kwasu foliowego polega na jego podawaniu doustnym w dobowej dawce 1-5 mg – dawka taka jest zazwyczaj wystarczająca nawet w niedoborach spowodowanych zespołami złego wchłaniania. Niekiedy, w sytuacji kiedy niezbędne jest szybkie wyrównanie niedoboru, dawkę tę można zwiększyć. Kryteria odpowiedzi na leczenie są podobne jak w niedoborach witaminy B₁₂.

Podsumowanie

Niedokrwistości niedoborowe, stosunkowo często spotykane w naszej populacji, są na ogół łatwe do leczenia, a rokowanie co do ich wyrównania farmakologicznego jest dobre. Należy jednak zawsze pamiętać o zasadzie, że każda niedokrwistość, szczególnie niedoborowa, musi być traktowana jako objaw innej patologii wtórnie upośledzającej erytropoezę. Dlatego też przed przystąpieniem do leczenia substytucyjnego należy wykonać szczegółowe badania diagnostyczne mające na celu wykrycie i w miarę możliwości usunięcie przyczyny niedoboru brakującego czynnika krwiotwórczego. Zaniedbanie tego obowiązku może mieć tragiczne skutki dla pacjenta w przypadku, kiedy niedokrwistość jest pierwszym i jedynym objawem choroby nowotworowej, czego najbardziej typowym przykładem jest rak okrężnicy, zwłaszcza jej prawej połowy. W leczeniu natomiast należy zwrócić uwagę nie tylko na właściwy dobór i sposób podawania preparatu, ale i na odpowiedni okres jego stosowania. Ma to w szczególności na celu uniknięcie nierzadko popełnianego błędu polegającego na zaprzestaniu substytucji bezpośrednio po wyrównaniu niedokrwistości, czego konsekwencją jest jej nawrót. Odpowiedzialność za skuteczność i bezpieczeństwo leczenia spoczywa całym personelem zaangażowanym w jego prowadzenie – od lekarza, poprzez personel pielęgniarstwa i diagnostyczny aż do farmaceutów, do których pacjenci niejednokrotnie zwracają się z prośbą o wyjaśnienie wątpliwości dotyczących przyjmowania zleconych przez lekarza lub zakupionych z własnej inicjatywy leków.

Piśmiennictwo

1. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF i wsp. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 825-831.
2. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 9-22.
3. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V i wsp. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Therap* 2003; 25: 3124-3134.
4. Bothwell TH, Baynes RD, MacFarlane BJ i wsp. Nutritional iron requirements and food iron absorption. *J Intern Med* 1989; 226: 357-365.
5. Fairbanks VF, Lennon VA, Kokmen E i wsp. Tests for pernicious anemia: serum intrinsic factor blocking antibody. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 203-204.
6. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006; 91: 1506-1512.
7. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin and folate. *Clin Chem* 2000; 46: 1277-1283.
8. Kuzminski AM, Giacco EJD, Allen RH i wsp. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191-1198.
9. Lindenbaum J, Allen RH. Clinical spectrum and diagnosis of folate deficiency. W: *Folate in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker; 1995: 43-74.
10. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG i wsp. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720: 1728.
11. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP i wsp. Diagnosis of cobalamin deficiency II: relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990; 34: 99-107.
12. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974; 290: 1212-1216.
13. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD i wsp. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973-976.
14. Pritchard JA, Mason RA. Iron stores in normal adults and replenishment with oral iron therapy. *JAMA* 1964; 190: 119-123.
15. Punnonen K, Irjala K, Kajarviki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-1057.
16. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP i wsp. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96: 239-246.
17. Savage DG, Ogundipe A, Allen RH i wsp. Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am J Med Sci* 2000; 319: 343-352.
18. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ i wsp. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 444-448.

19. Shorvon SD, Carney MWP, Chanarin I i wsp. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J* 1980; 281: 1036-1038.
20. Stabler SP, Allen RH, Savage DG i wsp. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871-881.
21. Szymczyk-Nużka M., Wołowiec D. Badania gospodarki żelazowej u wielokrotnych dawców krwi. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003; CX, 6: 1415- 1421.
22. Szymczyk-Nużka M., Wołowiec D. Profilaktyka niedokrwistości z niedoboru żelaza u wielokrotnych dawców krwi. *Acta Haematol Pol* 2002; 33: 489-496.
23. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-1023.

Rola żywienia w chorobie Parkinsona i Alzheimerera

Choroba Parkinsona i Alzheimerera to najczęstsze postacię chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego. Prowadzą one do upośledzenia funkcji poznawczych i aktywności fizycznej, a częstość ich występowania rośnie z wiekiem [1].

Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona cechuje się spadkiem stężenia dopaminy (przekazuje impulsy nerwowe służące poruszaniu się) w istocie czarnej śródmózgowia wskutek zaniku neuronów. Zanik komórek nerwowych jest wynikiem procesu zwyrodnieniowego toczącego się przez wiele lat, a objawy choroby Parkinsona pojawiają się dopiero gdy zniszczonych jest ok. 80% neuronów [2,3]. Przyczyna zwyrodnienia komórek nerwowych nie jest znana, ale przypuszcza się, że na rozwój tej choroby mogą mieć wpływ: czynniki genetyczne, przebyte infekcje wirusowe i bakteryjne (Parkinsonizm pozapalny), czynniki neurotoksyczne występujące w środowisku (np. CO₂, Fe, Mn), stres oksydacyjny, wielokrotne urazy [2,4]. W etiopatogenezie tej choroby rozpatruje się także wpływ na jej rozwój czynników związanych ze stylem życia oraz ze sposobem żywienia [4].

Styl życia. W przypadku stylu życia badano związek między ryzykiem rozwoju choroby Parkinsona a takimi czynnikami jak: palenie papierosów, picie alkoholu, picie kawy i herbaty [2,4-7]. W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano, że palenie papierosów znacząco obniżało ryzyko rozwoju tej choroby. Stwierdzono ponadto, że ryzyko to było istotnie niższe u palących aktualnie niż u byłych palaczy [4-6]. Neuroprotekcyjny efekt palenia papierosów przypisuje się nikotynie, która może stymulować wydzielanie dopaminy, działać jako antyoksydant lub zmniejszać w mózgu aktywność monoaminooksydazy B (MAO-B), która bierze udział w katabolizmie dopaminy oraz może aktywować pewne neurotoksyny [4,6]. Wyniki badań nad wpływem picia alkoholu na ryzyko rozwoju choroby Parkinsona nie są jednoznaczne. Niektóre badania wykazały, że picie niewielkich ilości alkoholu może chronić przed wystąpieniem tej choroby, natomiast inne nie potwierdziły tych obserwacji [2,4,5,6]. Picie większych ilości kawy oraz herbaty (czarnej) może także wiązać się z niższym ryzykiem rozwoju tej choroby [2,4-7], chociaż nie wszystkie badania to wykazały [2,6]. Związkiem odpowiedzialnym za takie działanie kawy, a także herbaty, jest kofeina, która inaktywując adenozyne A₂ receptor chroni dopaminergiczne receptory przed czynnikami toksycznymi. Ponadto pewną rolę ochronną pełnią także związki antyoksydacyjne występujące w tych napojach [4,5].

Czynniki żywieniowe. Jako potencjalne czynniki żywieniowe chroniące lub przyczyniające się do rozwoju choroby Parkinsona dotychczas badano takie składniki żywności jak: witaminy - C, E, karotenoidy, kwas foliowy, niacyna, składniki mineralne - Fe, Mn i kwasy tłuszczowe [2,4,8-17]. W związku z tym, że wśród czynników mogących przyczynić się do rozwoju choroby Parkinsona wymienia się stres oksydacyjny podjęto badania nad rolą witamin antyoksydacyjnych, takich jak witamina C, E i karotenoidy, w profilaktyce tej choroby. Wyniki badań wykazały, że ani spożywanie produktów bogatych w witaminę C i karotenoidy, ani suplementacja diety tymi witaminami nie zmniejsza ryzyka wystąpienia choroby Parkinsona. W przypadku witaminy E w niektórych badaniach stwierdzono, że wysokie spożycie produktów będących jej źródłem, ale nie suplementy diety, mogą chronić przed rozwojem tej choroby [4,14]. Niejednoznaczna jest też rola kwasu foliowego w patogenezie choroby Parkinsona, ponieważ wg jednych autorów może on zmniejszać ryzyko wystąpienia tej choroby [13], a wg innych – nie [12]. Podobne wyniki uzyskano w przypadku niacyny [11].

Jak wykazały badania wysokie spożycie żelaza, głównie niehemowego (produkty zbożowe, suplementy diety), a zwłaszcza przy niskim spożyciu witaminy C lub wysokim manganu, może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby Parkinsona. Tłumaczy się to tym, że żelazo jest biologicznie aktywne i neurotoksyczne, ponieważ bierze udział w stresie oksydacyjnym (indukuje wytwarzanie wolnych rodników) i kumuluje się w mózgu [14,15].

Niewiele jest badań nad wpływem rodzaju tłuszczu w diecie na rozwój choroby Parkinsona, ale sugeruje się, że kwasy tłuszczowe nasycone (tłuszcze zwierzęce) mogą zwiększać ryzyko tej choroby, a nienasycone: jedno- i wielonienasycone (tłuszcze roślinne) – zmniejszać [4,16,17]. Może wiązać się to z tym, że jednonienasycone kwasy tłuszczowe mogą zmniejszać stres oksydacyjny, a wielonienasycone mają działanie przeciwzapalne oraz wchodzą w skład fosfolipidów błon komórkowych mózgu i warunkują jego prawidłowe funkcjonowanie [16].

Interesujące są wyniki badań, które wykazały, że wysokie spożycie produktów mlecznych, głównie mleka, przyczyniało się do zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby Parkinsona, szczególnie u mężczyzn [18]. Wysokie spożycie produktów mlecznych powoduje obniżenie w surowicy krwi stężenia kwasu moczowego, a w innych badaniach wykazano, że u osób, u których stwierdzono wysokie stężenie tego kwasu we krwi ryzyko rozwoju choroby Parkinsona było niższe [19,20]. Mechanizm takiego działania kwasu moczowego nie jest dokładnie poznany, ale wiąże się z tym, że jest on silnym antyoksydantem i poprzez zmiatanie wolnych rodników i chelatowanie żelaza może zapobiegać stresowi oksydacyjnemu i oksydatywnym uszkodzeniom mózgu [19]. Wyniki tych badań sugerują, że kwas moczowy może być potencjalnym środkiem neuroprotekcyjnym, ponieważ jego stężenie we krwi można podwyższyć poprzez interwencję farmakologiczną lub dietetyczną (przez większe spożywanie mięsa, ryb, produktów zawierających fruktozę, takich jak miód, owoce, niektóre warzywa). Wymaga to jednak dalszych badań.

Dieta w chorobie Parkinsona. Dieta w chorobie Parkinsona stanowi istotny czynnik wspomagający leczenie, ponieważ nie jest w stanie przywrócić zdrowia ani zahamować rozwoju choroby. Może natomiast wpływać na skuteczność stosowanych

leków oraz zapewnić odpowiedni stan odżywienia chorego [21].

We wczesnym stadium choroby należy odżywiać się zgodnie z zasadami racjonalnego odżywiania, a ponieważ większość chorych to osoby starsze wskazana jest dieta lekkostrawna. Główne zasady racjonalnego żywienia to: dostarczanie odpowiedniej ilości energii i wszystkich niezbędnych składników odżywczych zgodnie z zapotrzebowaniem organizmu (co można osiągnąć przez urozmaicenie spożywanych pokarmów); zachować umiar w jedzeniu; prawidłowo przygotowywać posiłki i regularnie je spożywać [21].

W miarę rozwoju choroby pojawiają się różne problemy żywieniowe. Jednym z nich jest utrata masy ciała wskutek osłabienia apetytu z powodu zaburzeń odczuwania smaku i zapachu, zaburzeń pracy przewodu pokarmowego, depresji, trudności z gryzieniem, żuciem i połykaniem, trudności w posługiwaniu się sztućcami wynikające z drżenia i sztywności mięśni [1,3,21]. Niedostateczne spożywanie pokarmu może prowadzić nie tylko do spadku masy ciała, ale także do niedoboru składników odżywczych i w konsekwencji do niedożywienia. Z drugiej jednak strony nadmierne spożywanie pokarmów przy zmniejszonej ruchliwości chorego może doprowadzić do wystąpienia nadwagi. Zatem aby utrzymać prawidłową masę ciała należy dostarczać odpowiedniej ilości energii. Dla osób starszych > 60 roku życia, o umiarkowanej aktywności fizycznej jest to ok. 2000 kcal/dzień [22].

W żywieniu osób z chorobą Parkinsona ze względu na stosowane leki należy zwrócić uwagę na odpowiednią podaż z pokarmami witamin z grupy B (B_6 , B_{12}) oraz kwasu foliowego, a ze względu na obniżoną gęstość kości (częściej występującą u tych chorych) – także witaminy D. Mimo, że jak wspomniano wyżej, wyniki badań nad neuroprotektynym działaniem witamin antyoksydacyjnych (C, E, karotenoidy) nie są jednoznaczne to spożywanie żywności będącej ich źródłem jest polecane. Do naturalnych antyoksydantów należą także związki polifenolowe (flawonoidy) i ich spożywanie z dietą także jest zalecane [23]. Produkty bogate w antyoksydanty to: warzywa, owoce (cytrusowe, jagodowe), herbata, kawa, kakao, czerwone wino. U pacjentów źle odżywionych, wychudzonych i w zaawansowanych stadium choroby może być konieczna suplementacja diety preparatami witaminowo-mineralnymi.

Ze względu na korzystne działanie na układ nerwowy kwasów tłuszczowych nienasyconych w diecie osób z chorobą Parkinsona tłuszcze pochodzenia zwierzęcego powinny być zastępowane olejami roślinnymi bogatymi w kwasy tłuszczowe n-6 (olej sojowy, słonecznikowy, rzepakowy, oliwa) i n-3 (ryby, olej lniany).

W celu pobudzenia apetytu należy dbać aby potrawy były urozmaicone, smaczne, kolorowe, wskazane jest stosowanie aromatycznych przypraw, takich jak: wanilia, cynamon, majeranek, bazylia itd. Z powodu występowania u chorych trudności z gryzieniem, żuciem i połykaniem należy unikać produktów twardych i suchych, dokładnie przeżuwać każdy kęs i powoli jeść. Zaleca się potrawy miękkie i półpłynne, o niewielkiej objętości. U wielu pacjentów z chorobą Parkinsona występują zaparcia wskutek zwyrodnienia nerwów mięśniówki jelit (zaparcia atoniczne) oraz stosowania leków. Aby usprawnić pracę przewodu pokarmowego zaleca się spożywanie produktów bogatych w błonnik pokarmowy, takich jak: warzywa, owoce, produkty zbożowe oraz picie dużej ilości płynów. Na perystaltykę jelit korzystnie wpływają także suszone owoce, miód, jogurt, kefir, siemię lniane [18,21].

Ważnym elementem diety osób z chorobą Parkinsona jest odpowiednia podaż płynów, ponieważ występuje u nich osłabione odczuwanie pragnienia, wzmożona potliwość, suchość w jamie ustnej i zagęszczenie śliny (skutki uboczne stosowanych leków). Ponadto mogą występować zaburzenia krążenia w postaci wahań ciśnienia tętniczego krwi w ciągu doby (zmienność ciśnienia w ciągu dnia i wzrost w nocy), co prowadzi do nadmiernego wydalania moczu oraz sodu i w efekcie do niedociśnienia ortostatycznego w godzinach rannych. Z tego powodu zaleca tym osobom wypijanie co najmniej 2 l płynów/dobę (wlicza się w to także wodę zawartą w pokarmach – zupy, warzywa, owoce) oraz spożywanie większych ilości soli [3,21].

U części pacjentów z czasem obserwuje się zmniejszenie skuteczności działania L-dopy, prekursora dopaminy – podstawowego i najsilniejszego leku stosowanego w terapii choroby Parkinsona. Konieczne jest wtedy zwiększenie dawki, ale jest to ograniczone występowaniem działań niepożądanych. Zaleca się wtedy stosowanie diety o regulowanej podaży białka [1,2,21]. Stosowanie tej diety wynika z interakcji między L-dopą a aminokwasami zawartymi w białkach pożywienia. L-dopa jest także aminokwasem i konkuruje z aminokwasami pożywienia na etapie wchłaniania i przekraczania bariery krew-mózg. Dieta zawierająca duże ilości białka powoduje wzrost stężenia aminokwasów w surowicy krwi i zmniejsza wchłanianie leku w jelicie i przechodzenie przez barierę krew-mózg. Skutkuje to zmniejszeniem działania terapeutycznego L-dopy i nasileniem objawów choroby. Aby temu zapobiec ogranicza się podaż białka w ciągu dnia do 7 g do posiłku wieczornego, który powinien dostarczać pozostałą ilość białka przewidzianą normami. Dla osób w wieku podeszłym zaleca się 0,8 g białka/kg masy ciała/dobę [22]. Poza tym lek należy przyjmować rano na czczo, a w ciągu dnia między posiłkami, gdyż szybciej przechodzi wtedy do jelita cienkiego, gdzie jest wchłaniany. Diety o regulowanej podaży białka nie stosuje się we wczesnym stadium choroby, kiedy chorzy dobrze reagują na lek [1,2,21].

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera to postępująca, degeneracyjna choroba OUN, w której dochodzi do odkładania się w mózgu substancji białkowej – β -amyloidu. Powoduje to uszkodzenie neuronów i obniżenie w mózgu poziomu produkowanej przez nie acetylocholiny, która odgrywa główną rolę w procesach zapamiętywania. Pojawiają się zaburzenia pamięci, a następnie jej utrata, spowolnienie myślenia, zaburzenia funkcji poznawczych, mowy i czynności ruchowych. Przyczyna tej choroby także nie jest znana, ale jako czynniki ryzyka jej rozwoju wymienia się: wiek (choroba Alzheimera występuje u 1% osób w wieku 65-69 lat i u 25% osób wieku > 85 lat), czynniki genetyczne, stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny, choroby układu krążenia (nadciśnienie, hipercholesterolemia, udar), cukrzycę i hiperinsulinemię, urazy głowy, palenie tytoniu [24,25]. Badania wskazują, że nieprawidłowa dieta może także przyczyniać się do rozwoju choroby Alzheimera, a z drugiej strony rozważa się jej rolę w profilaktyce i przebiegu tej choroby, chociaż wyniki badań nie są jednoznaczne [1, 25-30].

Dieta w chorobie Alzheimera. Podobnie jak w chorobie Parkinsona, u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodzi często do utraty masy ciała. Jest to skutkiem stopniowego

pogarszania się zdolności do samoobsługi, w tym czynności związanych z odżywianiem, a także depresji i odmawiania jedzenia [1]. Aby nie dopuścić do niedożywienia należy, tak jak w chorobie Parkinsona, odżywiać pacjenta zgodnie z zasadami racjonalnego odżywiania dostarczając w posiłkach odpowiedniej ilości energii i wszystkich niezbędnych składników odżywczych zgodnie z zapotrzebowaniem organizmu. Zbilansowana dieta w połączeniu z odpowiednią farmakoterapią może powodować, że choroba będzie przebiegać łagodniej.

Jak wykazały badania epidemiologiczne większe ryzyko wystąpienia otępienia stwierdzano u osób spożywających duże ilości tłuszczów bogatych w kwasy tłuszczowe nasycone, izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterol [1,24,26,28,31]. Niekorzystny wpływ kwasów tłuszczowych nasyconych na rozwój choroby Alzheimera wiąże się z tym, że przyczyniają się one do insulinooporności, a wysokie stężenie insuliny zwiększa ryzyko tej choroby [24,26]. Wysokie spożycie cholesterolu z dietą i jego podwyższone stężenie we krwi w wieku średnim może wiązać się z pogorszeniem funkcji poznawczych w wieku podeszłym i rozwojem choroby Alzheimera. Ponadto w badaniach na zwierzętach wykazano, że dieta wysokocholesterolowa powodowała wzrost odkładania się β -amyloidu w ich mózgu [24,26]. Z kolei dieta bogata w kwasy tłuszczowe jedno- oraz wielonienasycone n-6 i n-3 może zmniejszać ryzyko rozwoju choroby Alzheimera [1,24,26,28,31]. Źródłem kwasów tłuszczowych n-3 w diecie są ryby, a w organizmie powstają one z kwasu α -linolenowego, który występuje w oleju lnianym, rzepakowym, sojowym, orzechach. Jak wykazały badania, spożywanie w tygodniu 2-3 posiłków zawierających ryby (np. 20 g łososia lub 100 g dorsza) może obniżać ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimera [32,33]. Pozytywnie działanie tłuszczu rybiego wiąże się z występującym w nim kwasem dokozaheksaenowym (DHA, $C_{22:6}$ n-3), a nie eikozapentaenowym (EPA, $C_{20:5}$ n-3), którego ryby są także źródłem. Mechanizm działania DHA nie jest dokładnie poznany, ale może wiązać się z tym, że jest on składnikiem fosfolipidów błon komórkowych neuronów, a poprzez to wpływa na ich płynność i funkcjonowanie mózgu. Poza tym kwasy n-3 mają działanie przeciwzapalne, przeciwwzkrzepowe, a lipidy je zawierające są bardziej odporne na peroksydację [32,33,-34].

Jak wspomniano wyżej stres oksydacyjny może odgrywać istotną rolę w patogenie chorób neurodegeneracyjnych, a zatem antyoksydanty zawarte w diecie powinny chronić przed ich rozwojem, ale wyniki badań nie są jednoznaczne. Niektóre badania wykazały, że spożywanie z dietą w wieku średnim takich antyoksydantów jak: witaminy E, C, karoteny oraz flawonoidy wiązało się z niższym ryzykiem rozwoju w wieku podeszłym choroby Alzheimera, ale inne badania tego nie potwierdziły [1,24, 26,28, 29,35-39].

Podobnie, niejednoznaczne wyniki uzyskano w badaniach nad związkiem między niskim spożyciem witamin B_6 , B_{12} , kwasu foliowego, występowaniem hiperhomocysteinemii a chorobą Alzheimera [1,24,27,28,29]. Niedostateczne spożywanie witamin B_6 , B_{12} i kwasu foliowego prowadzi do wzrostu stężenia w surowicy krwi homocysteiny, która działa neurotoksycznie i przyczynia się do rozwoju demencji [40]. Zatem odpowiednie spożywanie z dietą witaminy B_6 (produkty zbożowe, mięso, nasiona roślin strączkowych),

B₁₂ (mięso, żółtko) i kwasu foliowego (zielone warzywa, wątroba, produkty zbożowe) może zapobiegać hiperhomocysteinemii i chronić przed chorobą Alzheimera.

Większość badań nad związkiem między dietą a występowaniem choroby Alzheimera nie daje jednoznacznej odpowiedzi jak należy się odżywiać aby jej zapobiec czy powstrzymać dalszy rozwój a zatem nie można także sformułować odpowiednich zaleceń żywieniowych. Jednak, jak wskazują od lat prowadzone badania [29,30,41-43], u osób stosujących dietę śródziemnomorską ryzyko rozwoju łagodnych zaburzeń poznawczych jest o 28% niższe, a ryzyko ich progresji do choroby Alzheimera o 48% niższe niż u osób nie stosujących tej diety [44]. Dieta śródziemnomorska charakteryzuje się tym, że spożywa się w niej duże ilości ryb, owoców, warzyw, nasion roślin strączkowych, produktów zbożowych, oliwy, umiarkowane ilości produktów mlecznych (głównie sery i jogurty), małe ilości mięsa i tłuszczów zwierzęcych, oraz pije się w ilościach umiarkowanych, ale regularnie i głównie podczas posiłków, alkohol w postaci czerwonego wina [30,42,43,44]. Zatem dieta ta zawiera produkty, które dostarczają takich składników jak: witaminy antyoksydacyjne, witamina B6 i kwas foliowy, flawonoidy, nienasycone kwasy tłuszczowe. Jak opisano wyżej, ich spożywanie w odpowiednich ilościach może wiązać się z niższym ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera.

Podsumowanie

Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa wyniki badań nad związkiem między sposobem żywienia a rozwojem i przebiegiem choroby Parkinsona i Alzheimera nie są jednoznaczne i nie pozwalają na sformułowanie szczegółowych zaleceń żywieniowych mogących mieć zastosowanie w tych chorobach.

Jednak stwierdzono, że dieta bogata w warzywa, owoce, produkty zbożowe, nasiona roślin strączkowych, oleje roślinne i ryby oraz zawierająca w ilościach umiarkowanych mięso i produkty mleczne, wpływa pozytywnie na stan zdrowia i może zmniejszać ryzyko rozwoju wielu chorób, w tym Parkinsona i Alzheimera.

Piśmiennictwo

1. Włodarek D.: Znaczenie żywienia w chorobie Parkinsona i Alzheimer. *Med. Dopl.*, 2005,14,146-150
2. Włodarek D.: Dieta w patogenezie i terapii choroby Parkinsona. *Żyw. Człow. Metab.*, 2005,32,65-71
3. Rudzińska M., Gatkowska I., Mirek E., Szczudlik A.: *Poradnik. Choroba Parkinsona. Leczenie farmakologiczne i rehabilitacja.* Wyd. Fundacja Życ z chorobą Parkinsona, Kraków, 2007
4. de Lau L.M., Bretler M.M.: Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2006,5,525-535
5. Saaksjarvi K., Knekt P., Rissanen H. i wsp.: Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2008,62,908-915
6. Checkoway H., Powers K., Smith-Weller T. i wsp.: Parkinson's disease risk associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am. J. Epidemiol.*, 2002,155,732-738
7. Tan L.C., Koh W.P., Yuan J.M. i wsp.: Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2007,167,553-560
8. Zhang S.M., Hernan M.A., Chen H. i wsp.: Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology*, 2002,59,1161-1169
9. Etminan M., Gill S., Samii A.: Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 2005,4,362-365
10. Brown I.: Does diet protect against Parkinson's disease? Part 1 – vitamin E. *Nutr. Food Sci.*, 2004,34,102-107
11. Brown I.: Does diet protect against Parkinson's disease? Part 4 – vitamins and minerals. *Nutr. Food Sci.*, 2004,34,198-202
12. Chen H., Zhang S. M., Schwarzschild M.A. i wsp.: Folate intake and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 2004,160,368-375
13. Mattson M.P.: Gene-diet interactions in brain aging and neurodegenerative disorders. *Ann. Intern. Med.*, 2003,139,441-444
14. Powers K.M., Smith-Weller T., Franklin G.M. i wsp.: Parkinson's disease risk associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology*, 2003,60,1761-1766
15. Logroscino G., Gao X., Chen H. i wsp.: Dietary iron intake and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 2008,168,1381-1388
16. de Lau L.M.L., Bornebroek M., Witteman J.C.M. i wsp.: Dietary fatty acids and risk of Parkinson disease. The Rotterdam study. *Neurology*, 2005,64,2040-2045
17. Brown I.: Does diet protect against Parkinson's disease? Part 2 – fat. *Nutr. Food Sci.*, 2004,34,147-150
18. Chen H., O'Reilly E., McCullough M.L. i wsp.: Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 2007,165,998-1006
19. Gao X., Chen H., Choi H.K. i wsp.: Diet, urate, and Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 2007,167,831-838

20. de Lau L.M.L., Koudstaal P.J., Hofman A., Bretler M.M.B.: Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann. Neurol.*, 2005, 58, 797-800
21. Walczak J.A.: Żywnie w chorobie Parkinsona. Praktyczny poradnik dla pacjentów. Wyd. Fundacja Żyć z chorobą Parkinsona, Warszawa, 2007
22. Jarosz M., Bułhak-Jachymczyk B. (red.): Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2008
23. Ross J.A., Kasu K.M.: Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu. Rev. Nutr.*, 2002, 22, 19-34
24. Luschinger J.A., Mayeux R.: Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 2004, 3, 579-587
25. Kivipelto M., Solomon A.: Alzheimer's disease – the ways of prevention. *J. Nutr. Health Aging*, 2008, 12, 89S-94S
26. Przysławski J., Stelmach M.: Rola składników odżywczych w łagodzeniu objawów choroby Alzheimera. *Żyw. Człow. Metab.*, 2008, 35, 332-339.
27. Burgener S.C., Buettner L., Buckwalter K.C. i wsp.: Evidence supporting nutritional interventions for persons in early stage Alzheimer's disease (AD). *J. Nutr. Health Aging*, 2008, 12, 18-22
28. Pope S.K., Shue V.M., Beck K.: Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease. *Annu. Rev. public Health*, 2003, 24, 111-132
29. Szekely C.A., Breitner J.C.S., Zandi P.P.: Prevention of Alzheimer's disease. *Int. Rev. Psychiatry*, 2007, 19, 693-706
30. Scarmeas N., Stern Y., Tang M.X., Mayeux R., Luchinger J.A.: Mediterranean diet and risk of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 2006, 59, 912-921
31. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. i wsp.: Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2003, 60, 194-200
32. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. i wsp.: Consumption of fish and n-3 fatty acids nad risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2003, 60, 940-946
33. Connor W.E., Connor S.L.: The importance of fish and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85, 929-930
34. Lukiw W.J., Bazan N.G.: Docosahexaenoic acid and the aging brain. *J. Nutr.*, 2008, 138, 2510-2514
35. Steele M., Stuchbury G., Munch G.: The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease thorough healthy nutrition. *Exp. Gerontol.*, 2007, 42, 28-36
36. Luschinger J.A., Tang M.X., Shea S., Mayeux R.: Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2003, 60, 203-208
37. Laurin D., Masaki K.H., Foley D.J., White L.R., Launer L.J.: Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia. The Honolulu-Asia Aging Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2004, 159, 959-967
38. Commenges D., Scotet V., Renaud S. i wsp.: Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur. J. Epidemiol.*, 2000, 16, 357-363
39. Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Willis L.: Grape juice, berries, and walnuts affect brain aging and behavior. *J. Nutr.*, 2009, 139, 1813S-1817S
40. Selhub J.: The many faces of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J. Nutr.*, 2006, 136, 1726S-1730S

41. Panza F., Solfrizzi V., Colacicco A.M. i wsp.: Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr.*, 2004,7,959-963
42. Guliano D., Esposito K.: Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2008,19,63-68
43. Feart C., Samieri C., Rondeau V. i wsp.: Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*, 2009,302,638-648
44. Scarmeas N., Stern Y., Mayeux R. i wsp.: Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.*, 2009,66,216-225

Opieka farmaceutyczna nad kobietą karmiącą

Mleko matki jest substancją złożoną, optymalną pod względem odżywczym. Zawiera wszystkie podstawowe substancje odżywcze potrzebne dziecku dla jego prawidłowego, zdrowego rozwoju - witaminy, sole mineralne, węglowodany, tłuszcze, białka. Ma wyjątkowe właściwości, wspierające rozwój i odporność dziecka. Mleko kobiece zawiera wiele czynników swoistych i nieswoistych chroniących noworodka przed zakażeniami i obcymi antygenami. Do czynników o właściwościach immunologicznych i immunomodulujących należą: wydzielnicza IgA, laktoferyna, lizozym, fibronektyna, składowa C3 dopełniacza, cytokiny oraz komórki pamięci T. Są to w większości białka odporne na działanie enzymów proteolitycznych. Mleko matek, które urodziły przedwcześnie, zawiera większą ilość czynników immunologicznych w porównaniu z pokarmem kobiet rodzących o czasie, dzięki czemu organizm wcześniaka ma zapewnioną zwiększoną ochronę przed zakażeniami.

Pokarm kobiecy ma właściwą proporcję aminokwasów, nienasyconych kwasów tłuszczowych, witamin i mikroelementów warunkujących prawidłowy rozwój mózgu i funkcji poznawczych niemowlęcia. We wczesnym okresie życia dziecko potrzebuje większych ilości cholesterolu niezbędnego do mielinizacji osłonek nerwów, błon ochronnych otaczających nerwy. Tylko w mleku matki znajduje się odpowiednia ilość laktozy, głównego materiału energetycznego, niezbędnego do właściwego wchłaniania wapnia. Najnowsze badania wskazują na obecność w mleku ludzkim ważnego składnika, a mianowicie multipotencjalnych komórek macierzystych.

Współczesna znajomość czynności immunologicznej sutka pozwala zaliczyć ten narząd to wspólnego układu immunologicznego błon śluzowych w skład, którego wchodzi drogi oddechowe, przewód pokarmowy, drogi rodne i moczowe. W chwili narodzin dziecka elementy układu immunologicznego dziecka nie są w pełni wykształcone. Liczne badania wykazały, że karmienie piersią zapewnia ochronę przed zakażeniami ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz ucha środkowego. Ochronny wpływ karmienia piersią na występowanie uczuleń pokarmowych jest wynikiem przede wszystkim opóźnienia kontaktu niedojrzałej immunologicznie błony śluzowej przewodu pokarmowego dziecka z potencjalnymi alergenami i ochronnego działania sIgA zawartej w mleku kobiecym.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca karmienie wyłącznie piersią przez około 6 miesięcy. Utrzymanie karmienia do końca 1 roku życia i stopniowe wprowadzanie odpowiednich grup pokarmów w drugim półroczu.

Leki u matki karmiącej należy stosować z wielką ostrożnością i rozważą. Do czynników wpływających na stężenie leku u matki należą: dawka, częstość przyjmowania,

droga podania, klirens nerkowy, wiązanie przez białka osocza. Istotny wpływ ma także zdolność matki do metabolizowania leku (wątroba, nerki). Natomiast wśród czynników wpływających na przenikanie leków do mleka wymienić należy przepływ krwi przez gruczoł, metabolizm leku w sutku, masę cząsteczkową leku, stopień zjonizowania, rozpuszczalność w wodzie i w tłuszczach; powinowactwo do białek osocza i mleka. Duże cząsteczki nie przechodzą przez nabłonek gruczołu sutkowego, cząsteczki nie zjonizowane przenikają przez błony bez trudności, a proces ten zależy również od pH osocza i mleka. Leki lipofilne, rozpuszczalne w tłuszczach, przekraczają błony komórkowe łatwiej niż leki cechujące się słabą rozpuszczalnością w tłuszczach. Im większe stężenie leku w osoczu, tym większa szansa na przejście chemioterapeutyku do pokarmu.

Jeżeli kobieta karmiąca piersią musi zażywać leki, to staramy się dobierać je tak, aby miały one jak najmniejszą biodostępność, co decyduje o zdolności wchłaniania z przewodu pokarmowego dziecka.

Ogólne zasady dla stosowania leków: doustne, krótko działające, o odczynie kwaśnym, wiążące się z białkami, o dużych cząsteczkach, o działaniu miejscowym.

Ponad 90% kobiet w pierwszym tygodniu po porodzie przyjmuje różne leki najczęściej przeciwbólowe, nasenne i antybiotyki. U ponad 25% karmiących jest to przyczyną rezygnacji z karmienia. Pamiętać należy, że ponad 37% wszystkich powikłań związanych z braniem leków przez karmiącą matkę, zdarza się w pierwszych 2 tygodniach życia dziecka, natomiast aż 63% tych powikłań występuje przed ukończeniem 1 miesiąca życia, a tylko 4% powyżej pół roku. Wynika to z upośledzonej zdolności wydalania laków przez dziecko.

Leki stosowane przez karmiące matki można podzielić na przeciwwskazane, leki których stosowanie jest kontrowersyjne z uwagi na sprzeczne lub niepełne dane, leki hamujące laktację, leki podczas stosowania, których zalecane jest zaprzestanie karmienia piersią na czas określony.

Do leków przeciwwskazanych w laktacji należą: leki przeciwnowotworowe, beta blokery, lit, salicylany, przeciwkrzepliwe (heparyna, warfaryna są bezpieczne), sterydy (można wziewne), leki psychotropowe, diuretyki, z grupy tiazydów, inhibitory konwertazy angiotensynogenu.

W zależności od wskazań leki można podzielić na:

1. Leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych
Penicyliny, cefalosporyny, erytromycyna i trimetoprim (nie stanowią zagrożenia);
Tertracykliny (zahamowanie wzrostu kości i zmiany zabarwienia zębów);
Sulfonamidy (unikać u dzieci chorych, z żółtaczką, wcześniaków – kernicterus);
Aminoglikozydy (działanie toksyczne mało prawdopodobne); Izoniazyny (ryzyko upośledzenia funkcji kwasów nukleinowych); Etambutol i ryfampicyna (uznawane za leki bezpieczne); Chlorochina, proguanil - przeciwmalaryczne (bezpieczne); Paracetamol (stosować bez dodatków kofeiny czy salicylanów); Pseudoefedryna (może istotnie hamować laktację)
2. Leki w chorobach przewodu pokarmowego
Neutralizujące (bezpieczne); Cymetydyna (wydzielana do mleka przy udziale transportu aktywnego); Ranitydyna (prawdopodobnie bezpieczna); Omeprazol (hamuje wydzielanie kwasu żołądkowego – unikać); Przeczyszczające

(biegunka u dziecka; Mesalazyna, sulfasalazyna i olsalazyna (biegunka); Metoklopramid (powikłania ze strony centralnego układu nerwowego); Prochlorperazyna (brak danych); Cyklizyna (brak danych).

3. Leki przeciwbólowe

Aspiryna i salicylany (zaburzenia funkcji płytek krwi i zespół Reya); Indometacyna (dziecko powinno być monitorowane); Paracetamol (bezpieczny); Ibuprofen i inne pochodne kwasu propionowego (nie przechodzą znacząco do mleka); Diklofenak i kwas mefenamowy (bezpieczne).

4. Leki przeciwnrzepcze

Heparyna nie przechodzi do mleka (duża masa cząsteczkowa); Warfaryna (bezpieczna u kobiet karmiących piersią. Inaczej jest w przypadku innych doustnych koagulantów)

5. Leki w chorobach tarczycy

Karbimazol i Methimazol (ryzyko supresji tarczycy); Propylotiouracyl (wiązany przez białka, lek z wyboru)

6. Leki w chorobach serca i nadciśnieniu

Beta-blokery - labetalol i atenolol (możliwe objawy blokowania receptorów); Nifedypina (bezpieczna); Metyldopa (bezpieczna); Hydralazyna (bezpieczna) Tiazydowe leki moczopędne (hamują laktację); furoid - bezpieczny Kaptopril i enalapril - bezpieczne Digoksyna - bezpieczny

7. Leki w astmie

Terbutalina i salbutamol - bezpieczne

8. Hormony płciowe

Preparaty złożone - hamowanie laktacji. Preparaty zawierające tylko progestagen preferowane są w czasie karmienia piersią. Androgeny i antyandrogeny - przeciwwskazane - działanie androgenne / antyandrogenne); Danazol - działanie androgenne

Często pacjentki karmiące zgłaszają się z powodu bardziej błahych przyczyn takich jak zwykle przeziębienie. W przypadku kataru można polecić napar z majeranku i sody, sól fizjologiczną w kropelkach lub roztwór wody morskiej. Sterimar, Marimer, Unimer. Bezpieczny jest homeopatyczny Euphorbium. Na podrażnioną skórę maść majerankowa, alantan. Przy kaszlu, można proponować ziołowe herbatki, napar z prawoślazu, syrop z cebuli Flegaminę, Mucosolvan, Ambrosol oraz syropy ziołowe, np. prawoślazowy albo Herbapect. U pacjentek gorączkujących (zawsze należy wykluczyć zapalenie gruczołu piersiowego, inne poważne przyczyny) poleca się Napar z lipy, herbata z sokiem malinowym lub mleko z miodem, Pyrosal, Lipomal, tabletki lub czopek z paracetamolu (działa 4-6 godzin). Preparaty ibuprofenu (Nurofen, Ibuprom). Przy bólu gardła matka karmiąca może zastosować Szałwię lub wodę z solą. Do ssania, np. Strepsils z miodem i cytryną, Cholinex, Herbitussin, homeopatyczny Homeovox. Preparaty w aerozolu (Tantum verde, Hasco Sept, Tysmal).

Niezależnie od innych działań ubocznych przepisywanych leków, u matek karmiących należy pamiętać o takich skutkach jak ograniczanie lub hamowanie laktacji. Do leków hamujących laktację zalicza się między innymi: nikotynę, kofeinę, alkohol, klonidynę, tiazidy długodziałające, amantadynę, antyandrogeny, antyhistaminiki, apomorfine,

barbiturany, levodopa, prostaglandynę E2, pseudoefedrynę, chlortalidon, środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, levodopa, barbiturany, antyhistaminiki, witaminę B6, androgeny, bromokryptynę, pseudoefedrynę, leki udrażniające nos do stosowania miejscowego, amantadynę, tiazydę długodziałającą, wysokie dawki fenobarbitalu, fenotiazyny furosemidu, tiazydę długo i średnio działającą, oksytocynę, ergotaminę.

Istotnym zagadnieniem jest także problem picia alkoholu i palenia papierosów przez matki karmiące. Drobnocząsteczkowy alkohol przechodzi natychmiast do pokarmu, a enzymy rozkładające alkohol u dziecka są znacznie mniej wydolne. Alkohol osłabia perystaltykę jelit. Może hamować laktację oraz zmieniać smak mleka. Nikotyna hamuje laktację i pogarsza jakość mleka.

Zbyt mało wiadomo i nie docenia się niebezpieczeństwa związanego ze stosowaniem przez kobiety karmiące kosmetyków. Za bezpieczne uważa się glicerynę, kwas hialuronowy, alantoinę, pantenol, emolienty (odtłuszczanie, nawilżanie). Olej sojowy zawierający ksenoestrogeny może dawać przebarwienia. Ftalany (zawarte w lakierach do włosów, płynach do kąpieli) mogą być odpowiedzialne za feminizację gruczołów sutkowych u chłopców, zaburzenia spermatogenezy, u dziewczynek przedwczesne (przed 8r.ż) wystąpienie drugorzędowych cech płciowych (ftalan dibutyloftalan dietyloheksylu). Syntetyczne antyoksydanty (BHT, BMA) mają działanie rakotwórcze i toksyczne. Olejek różany, lawendowy może wywoływać alergie. Olejek rozmarynowy zawiera rakotwórczy safrol. Zakazane w okresie laktacji są witamina A i pochodne retinoidów i retinoidy; kwas salicylowy i pochodne (pillingi, p/trażdzikowe). Triklosan (konserwant mydeł p/bakteryjnych, płynów pod prysznic) ze względu na dioksyny i furany działa rakotwórczo. Fluor w płynach do płukania jamy ustnej działa toksycznie. Unia Europejska zakazała stosowania 22 spośród wszystkich aminów. Phenylendiamin (PDA) podejrzany jest o wywoływanie raka, szkodliwie działa na DNA, odpowiedzialny za alergie, astmę, zaburzenia koncentracji (w farbach do włosów 6%). 2,5-Toluyldiamin (TDA), stosowany jeszcze częściej od PDA, jest toksyczny, wywołuje zmiany DNA bakterii, wpływa negatywnie na płodność szczurów, ma działanie kancerogenne. Dozwolona koncentracja w farbach 10%. Zawarty w farbach do włosów Resorcin lub Resorcina wywołuje alergie, działa szkodliwie na wątrobę i nerki; zmienia DNA (koncentracja w farbach do włosów 5%). Aminophenol, który przez Unię Europejską zaliczony jest do substancji zagrażających zdrowiu ma niekorzystny wpływ na strukturę DNA. Niebezpieczne także są konserwanty. Formaldehydy podejrzane są o wywoływanie raka, są silnymi alergenami, wywołują podrażnienie błon śluzowych i starzenie skóry. Lakier do paznokci mogą ich zawierać 5%. Jako środek konserwujący mogą tylko 0,2 części produktu końcowego. W środkach do pielęgnacji jamy ustnej tylko 0,1%. W lipcu 2000 roku Parlament Europejski uchwalił zakaz stosowania sześciu rodzajów substancji i preparatów niebezpiecznych, tzw. ftalanów (np. Dibutylphtalat-DEHP, Dimethoxyethylphtalat-DMPE), w zabawkach i artykułach pielęgnacyjnych dla dzieci, jak i innych kosmetykach, np. w lakierach do paznokci. Dimethylphtalat (DMP) stosowany w mieszaninach zapachowych, w środkach przeciw komarom, działa uszkadzająco na wątrobę i nerki. Emulgatory - glikole polietylenowe (PEG) i glikole polipropylenowe (PPG). W wielu szamponach, kremach, make'upach, pastach do zębów i sprayach do włosów. Do produkcji PEG i PPG używany jest bardzo mocno szkodliwy Etylenoxid, który

uchodzi za substancję rakotwórczą. Uszkadzają strukturę genetyczną komórek. Triclosan zawarty w dezodorantach, pastach do zębów, żelach do kąpieli, balsamach do ciała i kremach, jako środek bakteriobójczy przy produkcji tekstyliów, narusza funkcje wątroby oraz niszczy DNA drożdży. W kosmetykach najwyżej w koncentracji do 0,3 %. Nitro- i policykliczne związki piżma są mocno alergizujące. Nitrozaminy mogą wywoływać raka. Składniki farb do włosów - aromatyczne aminy powodują raka pęcherza. Regularne farbowanie włosów dłużej niż 15 lat podwyższa ryzyko zachorowania 3,3 x. Parafina, silikon i inne substancje uzyskiwane z ropy naftowej działają również szkodliwie. Unia Europejska uznała, że wszystkie substancje w skład których wchodzi więcej niż 10% parafiny, muszą być oznaczone informacją o ich zawartości, jeżeli będą połykane. Niestety przy kosmetykach nie ma tego obowiązku.

Filtry uv podejrzewane są o działanie hormonopodobne, są najczęstszą przyczyną fotoalergicznego egzemy kontaktowej.

Zbyt mała ilość pokarmu, to najczęściej podawana przez matki przyczyna rozpoczęcia dokarmiania, co dość szybko doprowadza do przedwczesnego zakończenia karmienia piersią. Można w takich przypadkach stosować środki uznawane za mleko-pędne (koper, anyżek, czarnuszka, Galaktogel). Napar z szalwii polecany jest kobietom, które chcą powoli zmniejszać laktację. Można go jednak pić nie dłużej niż przez 10 dni (Uwaga: szalwia nie pomaga w przypadku tzw. nawału).

Piśmiennictwo

1. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1453
2. Buhimschi, Catalin S. MD; Weiner, Carl P. MD, MBA Medications in Pregnancy and Lactation: Part 2. Drugs With Minimal or Unknown Human Teratogenic Effect *Obstet Gynecol* 2009; (113) 417-432
3. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2000;32 (3):309-13
4. Gartner, LM, Morton, J, Lawrence, RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115:496.
5. Hale, T, Ilett, K, Hartmann, P, et al. Pseudoephedrine effects on milk production in women and estimation of infant exposure via human milk. *Adv Exp Med Biol* 2004; 554:437.
6. Ho, E, Collantes, A, Kapur, BM, et al. Alcohol and breast feeding: calculation of time to zero level in milk. *Biol Neonate* 2001; 80:219.
7. Ito, S, Koren, G, Einarson, TR. Maternal noncompliance with antibiotics during breastfeeding. *Ann Pharmacother* 1993; 27:40.
8. Kennedy D. Antipsychotic drugs in pregnancy and breastfeeding. *Aust Prescr* 2007;30(6):162-3.
9. Mullins, RJ, Russell, A, McGrath, GJ, et al. Breastfeeding anaphylaxis. *Lancet* 1991; 338:1279

Trądzik i jego odmiany – możliwości interwencji terapeutycznej

Trądzik pospolity jest najczęstszą, przewlekłą chorobą skóry wieku młodzieńczego. Chociaż wiąże się z okresem pokwitania, to w dużym odsetku przypadków, zarówno u dziewcząt, jak i u chłopców, zmiany występują już w okresie przedpokwitaniowym i mogą utrzymywać się do 30–40 roku życia [1].

W sensie organicznym trądzik jest chorobą tylko skóry. Ponieważ jednak dotyczy przede wszystkim skóry twarzy, a pojawia się w szczególnie chwiejnej fazie rozwoju psychofizycznego, obecność zmian nawet o niewielkim nasileniu stanowi źródło dyskomfortu i stresu, coraz częściej rzutuje na możliwości samorealizacji w życiu prywatnym i zawodowym, a zdarza się, że prowadzi do socjalnej izolacji, depresji, a nawet prób samobójczych [2].

Dlatego w żadnym wypadku zmiany nie powinny być lekceważone, a zgłaszający się do lekarzy, farmaceutów czy kosmetologów pacjenci winni uzyskać profesjonalną informację, pomoc i wsparcie [3].

Przyjmuje się, że niemal wszyscy młodzi ludzie są w pewnym stopniu dotknięci trądzikiem, przy czym u 85% z nich ma on przebieg łagodny, a u 15% ciężki. Nasilenie zmian maleje z wiekiem i u większości pacjentów ustępują one w drugiej lub na początku trzeciej dekady życia. Tylko u niewielkiego odsetka pacjentów zmiany trwają znacznie dłużej [4].

Etiopatogeneza trądziku

Mimo, że mechanizmy prowadzące do rozwoju trądziku nie zostały do końca poznane, wiadomo obecnie, że zasadnicze znaczenie odgrywają:

- nadprodukcja łoju,
- wzmożone rogowacenie przewodów wyprowadzających i ujść gruczołów łojowych,
- kolonizacja zalegającego łoju przez *Propionibacterium acnes*,
- powstawanie odczynów zapalnych w otoczeniu gruczołów łojowych [5].

Rola hormonów

Przed okresem pokwitania gruczoły łojowe są małe, niezdolne do przekształcania się w zmiany trądzikowe. W okresie pokwitania powiększanie się gruczołów

łojowych stymulowane jest głównie przez androgeny, których aktywność w tym czasie wzrasta. Równolegle zwiększa się wytwarzanie łoju. Spośród androgenów największą aktywnością cechuje się dihydrotestosteron powstający u mężczyzn z testosteronu, a u kobiet z androstendionu i testosteronu w wyniku działania 5 – alfa reduktazy [6]. Receptory dla dihydrotestosteronu obecne są w gruczołach łojowych, mieszkach włosowych i w skórze.

Trądzikotwórcza rola androgenów zależy nie tylko od bezwzględnej ilości androgenów krążących, ale i od kumulacji dihydrotestosteronu w tkankach docelowych. Tłumaczy to występowanie zmian trądzikowych u osób z prawidłowymi stężeniami androgenów oraz ich nieobecność u dużej liczby osób z hiperandrogenizmem, a także częsty brak statystycznie istotnej korelacji między stężeniem androgenów w surowicy a nasileniem objawów trądziku u młodych dziewcząt [1, 7].

Na rolę zaburzeń równowagi hormonalnej w rozwoju trądziku wskazywać może także występowanie tzw. trądziku przedmiesiączkowego i trądziku przedowulacyjnego [1, 8].

Trądzik jest też częścią klinicznego obrazu zmian w produkujących androgeny guzach jajników, w guzach kory nadnerczy i w zespole policyklicznych jajników [5].

Czynniki genetyczne

Znaczenie czynników genetycznych nie jest jasne. Przyjmuje się, że skłonność do trądziku ma charakter cechy dziedziczonej w sposób autosomalnie dominujący z nieregularną penetracją genu. Cecha ta usposabia do nadmiernego wytwarzania łoju i rogowacenia ujęć mieszków włosowych. Dotyczy to przede wszystkim przypadków o ciężkim przebiegu. Ponad 45% potomków rodziców którzy przechodzili trądzik, cierpią na tą przypadłość [9, 10].

Wzmózione rogowacenie przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych

Zmniejszona koncentracja kwasu linolowego w łoju chorych z trądzikiem prowadzi do wzmózionej, nieprawidłowej keratynizacji przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych i nadmiernego rogowacenia mieszków włosowych. Prowadzi to do utrudnienia w wydalaniu łoju z gruczołów i stopniowego poszerzania ich przewodów.

W początkowym okresie dochodzi do powstawania tzw. mikrozaskórników widocznych jedynie pod lupą, a następnie zaskórników zamkniętych i otwartych.

Zaskórники zamknięte mają charakter małych, niezapałnych grudek barwy skóry lub bledszych.

Zaskórники otwarte, często powstające z zaskórników zamkniętych, cechują się obecnością ciemnego czopa, w ujściach mieszków włosowych. Czopy zbudowane są z upakowanych korneocytów, łoju, melaniny i bakterii – głębiej *Propionibacterium acnes*, bardziej powierzchownie *Staphylococcus epidermidis* i *Pityrosporum ovale*.

Rola bakterii

Zatrzymany w obrębie gruczołów łojowych łój stanowi doskonałą pożywkę dla bakterii. Podstawowe znaczenie w patogenezie trądziku ma namnażanie się beztlenowych difteroidów *P.acnes*. Wydzielają one małowzrostkowe czynniki chemotaktyczne, lipazy, proteazy i hialuronidazy. Substancje te prowadzą do przemiany triglicerydów w wolne kwasy tłuszczowe, niszczenia ścian gruczołów łojowych i przenikania łaju do otaczającej skóry, przyciągania neutrofili, limfocytów i makrofagów, w konsekwencji do immunologicznej i nieimmunologicznej odpowiedzi na zaistniałą sytuację [5, 11].

To, czy zmiany zapalne będą miały charakter krost, grudek czy zapalnych guzów i torbieli zależy od głębokości lokalizacji procesu zapalnego.

Czynniki wpływające na przebieg trądziku

Stres – jest częstą przyczyną zaostrzeń trądziku, a nasilenie zmian trądzikowych może stanowić czynnik stresogenny – uruchamia to mechanizm samonapędzającego się koła przyczynowo – skutkowego. Ostatnio wykazano, że pod wpływem stresu dochodzi do zwiększonego uwalniania neuroprzekaźników - substancji P oraz kortykotropiny zaangażowanych w regulowanie aktywności sebocytów. Odpowiedź na stres jest przedmiotem aktywnych badań i może mieć wpływ na rozwój nowych trendów w terapii trądziku.

Leki – wiele leków prowokuje pogarszanie się trądziku lub prowadzi do pojawiania się zmian trądzikopodobnych. Należą do nich: hormony – glikokortykosteroidy, steroidy anaboliczne, androgeny; inne leki – leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, trimetidina), tuberkulostatyki (izoniazyd, rifampicyna, etionamid), brom, jod, leki przeciwdepresyjne zawierające sole litu, barbiturany, cyklosporyna A, witaminy B12, B1, B6 [10].

Dieta – według większości autorów przestrzeganie rygorystycznej diety nie jest konieczne [8]. Pogorszenie występuje u niewielkiego odsetka pacjentów po spożyciu marynat, ostrych przypraw, czekolady, kakao [1].

Obraz kliniczny

Zaskórniki są pierwszymi klinicznie uchwytными objawami trądziku pospolitego. Występują w dwu postaciach. Zarówno zaskórniki zamknięte, jak i otwarte są zmianami niezapalnymi. Dają one początek powierzchownym zmianom zapalnym – grudkom, krostom i guzkom oraz zmianom głębokim – guzom i wypełnionym treścią ropną torbielom.

W zależności od przewagi określonego typu wykwitów wyróżnia się kilka odmian trądziku:

Trądzik zaskórnikowy – najłagodniejsza, niezapalna odmiana trądziku. Dominują zamknięte i otwarte zaskórniki. Zmiany zwykle występują na twarzy. Pojawiają się wcześniej, przed okresem pokwitania. Ustępują bez śladu.

Trądzik grudkowo – krostkowy – w zależności od ilości wykwitów określany jest jako trądzik łagodny lub średnio nasilony. Poza zaskórnikami obecne są zapalne, wyniosłe grudki, krosty, czasem guzki. Zmiany poza twarzą występują też na skórze pleców i klatki piersiowej, czasem głównie tam. Ustępują z pozostawieniem różnie długo utrzymujących się przebarwień czasem blizn. Najczęściej są to blizny zanikowe, wyjątkowo przerosłe.

Trądzik guzkowo – ropowiczy, trądzik skupiony, trądzik torbielowaty – obok wyżej wymienionych wykwitów stwierdza się obecność powierzchownych i głębokich zapalnych guzów, torbieli ropnych i przetok. Zmiany o cięższym przebiegu prawie zawsze występują u osób płci męskiej. Ustępują z pozostawieniem nieregularnych, pozaciąganych, przerosłych blizn.

Trądzik piorunujący – rzadka, bardzo ciężka odmiana trądziku ropowiczego. Zajmuje skórę twarzy, karku, pleców i klatki piersiowej. Dotyczy wyłącznie młodych mężczyzn. Cechuje się nagłym początkiem, wysoką temperaturą, złym samopoczuciem, bólami stawowymi, spadkiem masy ciała. W badaniach dodatkowych zwraca uwagę leukocytoza i podwyższone OB.

Leczenie

Mimo, że trądzik u młodych osób zwykle ulega samowyleczeniu, interwencja terapeutyczna jest zawsze w pełni uzasadniona. Może ona bowiem przyczynić się do zmniejszenia lub wyeliminowania objawów, skrócenia okresu utrzymywania się zmian, a tym samym znacząco poprawić samopoczucie pacjenta.

Leczenie miejscowe i ogólne powinno być dobrane do postaci trądziku i nasilenia zmian, indywidualnej tolerancji leków i ich skuteczności.

Zwykle intensywna kuracja trwa 6 – 16 tygodni, a następnie w postaci leczenia podtrzymującego jest kontynuowana do uzyskania pełnej remisji.

Pielęgnacja skóry trądzikowej

Trądzik wbrew wcześniejszym poglądom nie jest wynikiem zaniedbań higienicznych, a zbyt częste mycie z zastosowaniem wysuszających i odtłuszczających skórę preparatów może zaostrzać zmiany.

Nie zaleca się używania mydeł o zasadowym pH, roztworów spirytusowych i gruboziarnistych peelingów.

Wskazane jest stosowanie:

- mydeł leczniczych z dodatkiem nadtlenku benzoilu, siarki, triclosanu,
- odpowiednio lekkich, matujących, nawilżających kosmetyków pielęgnacyjnych i kolorowych,
- kosmetyków z kwasami owocowymi (mlekowym, cytrynowym, migdałowym, winowym), z 2 – 4% kwasem salicylowym, 5 – 8% kwasem glikolowym,
- lekkich, enzymatycznych peelingów.

Warto pamiętać, że preparaty na podłożu zielonym maskują rumień [12].

Leczenie miejscowe

Terapia miejscowa wystarcza do opanowania zmian u ponad 60% pacjentów z trądzikiem. Efekt terapeutyczny zależy od zdolności leków do eliminowania lub ograniczania aktywności rozwoju trądziku czynników patogennych.

Retinoidy [1, 6, 10, 13, 14, 15]

Wprowadzony w 1976 roku termin retinoidy obejmuje zarówno retinol (witaminę A), jak i jego naturalne i syntetyczne pochodne.

W leczeniu miejscowym trądziku stosowane są:

- tretinoina – kwas all trans witaminy A,
- izotretinoina – 13-cis tretinoina,
- adapalen,
- tazaroten.

Retinoidy:

- normalizują procesy rogowacenia i złuszczenia w obrębie przewodów wyrowadzających gruczołów łojowych, co umożliwia ewakuację łoju,
- zapobiegają kumulacji łoju i tworzeniu się nowych zaskórników,
- zmniejszają populację *P.acnes* i odczyny zapalne,
- redukują liczbę grudek i krost.

Wskazaniem do ich stosowania są wszystkie postaci trądziku, zwłaszcza trądzik zaskórnikowy.

Tretinoina

Stosowana jest w stężeniach 0.01%, 0.05%, 0.25% i 0.1% w postaci kremów, żeli i roztworów. W związku z tym, że może wywierać działania niepożądane – wysuszenie, złuszczenie, zaczerwienienie skóry, zaleca się ostrożne wprowadzanie preparatu, od stężeń najniższych do wyższych. Lek stosuje się wieczorem z uwagi na możliwość zaostreżenia zmian po ekspresji na słońce. Ostatnio wprowadzono do leczenia 0.1% tretinoinę w postaci żelu z mikrosferami zapobiegającymi degradacji leku pod wpływem światła słonecznego.

Izotretinoina

Stosowana w stężeniach 0.05% cechuje podobny mechanizm działania i podobną do tretinoiny skutecznością.

Adapalen

Jest syntetycznym retinoidem trzeciej generacji. Działa silniej keratolitycznie i przeciwłojotokowo aniżeli wcześniej omówione retinoidy. Nie wykazuje natomiast aktywności przeciwbakteryjnej. Dzięki pierścieniowej budowie jest bardziej stabilny w stosunku do promieni słonecznych i czynników utleniających. Jest lepiej tolerowany. Może być bezpiecznie stosowany latem. Dostępny jest w postaci żelu w stężeniu 0.05% i 0.1%.

Izotretinoina [1, 4, 6, 10]

Jest jedynym lekiem działającym na wszystkie cztery mechanizmy odpowiedzialne za rozwój trądziku.

Wskazaniem do jej stosowania są:

- ciężkie i bardzo ciężkie odmiany trądziku – trądzik guzkowo – torbielowy, trądzik ropowiczy, trądzik skupiony, trądzik piorunujący,
- trądzik grudkowo – krostkowy oporny na konwencjonalne metody leczenia,
- trądzik ze skłonnością do tworzenia blizn,
- trądzik u pacjentów w złym, związanym z chorobą stanie psychicznym.

Standardowo tretinoina stosowana jest w dawkach 0.5 – 1.0 mg/kg mc/d przez 12 – 16, a nawet 20 tygodni. Dawkę początkową modyfikuje się w czasie leczenia w zależności od uzyskiwanych efektów. U niektórych pacjentów następuje pełne wyleczenie u pozostałych wznowu po okresach remisji mają znacznie łagodniejszy przebieg.

U wielu pacjentów występują objawy niepożądane:

- suchość i złuszczenie czerwieni wargowej (95%),
- wysychanie błony śluzowej nosa, krwawienie z nosa (55%),
- zapalenie spojówek i powiek (30%),
- nadmierna urażalność skóry, suchość, złuszczenie, rumień skóry twarzy,
- przerzedzenie włosów (20%).

Celem zminimalizowania tych objawów zaleca się natłuszczanie czerwieni wargowej, systematyczne stosowanie preparatów nawilżających na skórę, unikanie ekspozycji na słońce, nie kojarzenie leczenia ogólnego tretinoiną z preparatami miejscowymi o działaniu złuszczącym lub keratolitycznym.

Z ogólnych działań niepożądanych podstawowe znaczenie ma dobrze udokumentowane działanie teratogenne izotretinoiny.

W związku z tym:

- pacjentki muszą być o tym poinformowane i potwierdzić to pisemnie,
- winny stosować skuteczną antykoncepcję przez cały okres leczenia i w ciągu 2 miesięcy po leczeniu.

Ogólnoustrojowe działania uboczne, takie jak bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, występują rzadko.

W badaniach laboratoryjnych należy się liczyć z możliwością wzrostu stężeń transaminaz, bilirubiny, cholesterolu, VDL, LDL, CPK i kwasu moczowego.

Preparaty hormonalne [1, 4, 5, 6, 10]

Z uwagi na podstawową rolę androgenów w patogenezie trądziku uzasadnione jest stosowanie hormonów o działaniu antyandrogenowym w terapii u kobiet, zwłaszcza u tych, u których występują objawy hiperandrogenizmu, takich jak hirsutyzm, łysienie typu męskiego, a zmiany trądzikowe nasilają się przed i w czasie miesiączki.

Podstawowym lekiem jest preparat zawierający 2 mg octanu cyproteronu i 35 mg etylenoestradolu. Stosuje się go u pacjentek młodszych przez okres 6 – 12 miesięcy.

Spironolakton – lek moczopędny, antagonistą aldosteronu, hamuje aktywację 5-alfa reduktazy, blokuje receptory androgenowe. Stosowany jest w dawkach 50 – 100 – 200 mg/d. U kobiet może prowadzić do zaburzeń miesiączkowania, u mężczyzn do ginekomastii i zaburzeń libido. Konieczne jest monitorowanie stężeń potasu.

Sulfony [4, 10]

Dapson w dawce 100 mg/d pod kontrolą stężeń methemoglobiny stosowany jest rzadko u pacjentów z trądzikiem manifestującym się cystami, opornym na antybiotyki, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia izotretinoiną.

Kortykosteroidy

Jedynym wskazaniem do ogólnego leczenia kortykosteroidami jest trądzik o piorunującym przebiegu. Stosuje się zwykle prednison w dawce 20 – 30 mg/d w połączeniu z izotretinoiną lub dapsonem.

Podsumowanie

Obecnie jest wiele metod skutecznych w leczeniu wszystkich postaci trądziku. Warunkiem jest dobra współpraca z pacjentem, przemyślany dobór leków i monitorowanie wyników.

Piśmiennictwo

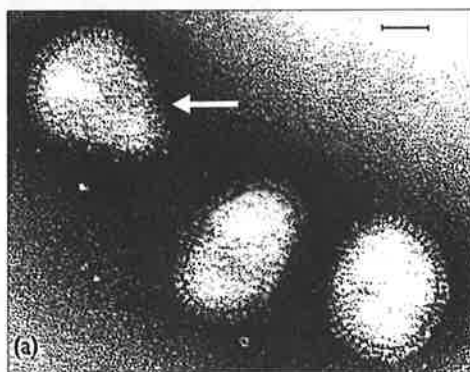
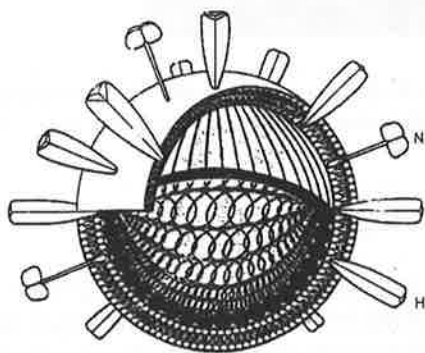
1. Wolska H., Langner A., Stapór W.: Zasady diagnostyki i optymalnego leczenia trądziku pospolitego (acne vulgaris). Medipress – Dermatologia, 1997, 3, 2-12.
2. Hull P.R., Darcy C.: Acne deoression and suicide. Dermatol.Clin. 2, 2005, 23, 665-74.
3. Grant J.E., Phillips K.A.: Recognisting and treating body dysmorphing disorder. Ann.Clin.Psychiatry. 2005, 17, 205-10.
4. Marks R.: Facial Skin Disorders, Informa London, 2007.
5. Plewig G., Kligman A.M.: Acne and Rosacea. Springer, Berlin, 2000.
6. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. i wsp.: Dermatologia. Wydanie polskie, Czelej Lublin, 2004.
7. Aizawa H., Nakada Y., Nikura M.: Androgen status In adolescent woman with acne vulgaris. J.Dermatol., 1995, 22, 530-35.
8. Cunliffe W.J.: Acne. Martin Dunitz, London 2001.
9. Sobjanek M., Zabłotna M.: Czynniki genetyczne w etiopatogenezie trądziku pospolitego. Postępy Dermatol. i Alergol., 2007, 24, 183-87.
10. Szybejko – Machaj G.: Choroby gruczołów łojowych. [w:] Leczenie Chorób Skóry i Chorób Przenoszonych Drogą Płciową. Wydanie drugie, red. Szepietowski J., Reich A., PZWL, Warszawa 2008.
11. Jappa U., Ingham E., Henwood J. i wsp.: Propipnibacterium acnes and inflammation in acne. Br.J.Dermatol. 2001, 46, 2002-9.
12. Deja M., Zawirska A., Seneczko F. i wsp.: Choroby łojotokowe skóry. [w:] Dermatologia dla Kosmetologów, red. Adamski Z., Kaszuba A., Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego, Poznań 2008.
13. Placek W., Kałużna L., Zagórska N. i wsp.: Porównanie wpływu na wykwity zapalne adapalenu i nadtlenku benzoiłu w leczeniu trądziku grudkowo – krostkowego. Dermatologia Estetyczna, 2005, 7, 61-65.
14. Nyirady J., Lucas C., Yusuf M.: The stability of tretinoin in tretinoin Gell microsphere 0.1% Cutis. 2002, 70, 295.
15. Shalita A., Miller B., Menter A. i wsp.: Tazarotene cream versus adapalene cream in the treatment of facial acne vulgaris a multicenter double – blind randomized parallel – group study. J.Drug.Dermatol. 2005, 4, 153-58.
16. Szepietowski J., Reich A.: Kwas azelainowy w podłożu żelowym. Zastosowanie w trądziku zwykłym i trądziku różowatym. Dermatologia Kliniczna 2003, 5, 223-5.
17. Cisko M.: Erytromycyna w leczeniu miejscowym trądziku pospolitego. Medycyna Estetyczna, 1996, 2, 27-28.
18. Ruczkowska J., Dolna J., Cisko M. i wsp.: Wrażliwość na antybiotyki propionibacterium i bakteryjnej flory towarzyszącej izolowanych od pacjentów z acne vulgaris. Postępy Dermatologii i Wenerologii, 1996, 13, 35-45.
19. Ruczkowska J., Cisko M., Przondo – Mordarska A.: Wrażliwość propionibacterium na roksytromycynę i wstępne wyniki badań leczenia Rulidem (Roussel – Uclaff) pacjentów z trądzikiem. Przegl.Dermatol. 1996, 83, 257-9.

Zakażenia wywołane przez wirusa grypy

Budowa wirusa grypy

Wirus grypy należy do rodziny Orthomyxoviridae, rodzaju influenzae.

Kwas nukleinowy wirusa to jednociowy RNA podzielony na 8 odcinków, z których każdy zawiera jeden gen (1.) RNA wirusa połączone jest z białkiem, tworząc tak zwaną nukleoproteinę. Nukleoproteina chroniona jest dwiema warstwami: pierwszą z nich tworzy tzw białko M. Na zewnątrz znajduje się dwuwarstwa lipidowa. W tej zewnętrznej warstwie występują 2 typy wypustek, z których jedna - hemaglutynina (H) umożliwia wiązanie się wirusa z komórką gospodarza, a druga to neuraminidaza warunkuje uwalnianie wirusa z zaatakowanej komórki (N) (Ryc. 1, Ryc. 2).

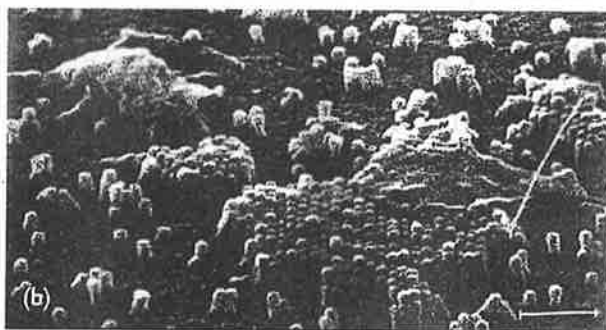


Ryc. 1. Budowa strukturalna wirusa grypy. Z dwuwarstwowej osłonki lipidowej wystają wypustki hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N). Niżej znajduje się warstwa białka M, która z kolei otacza segmentowany genom a każdy segment okrywa białko nukleokapsydu.

Ryc. 2. Zdjęcie wirusa grypy (mikroskop elektronowy) strzałką zaznaczono antygeny N i H

Obie cząstki są ważnymi specyficznymi antygenami (2). Każda z nich odgrywa istotną rolę w procesie zakażenia komórek. Wirusy przyłączają się za pomocą antygenu H do końcowych reszt kwasu sialowego, które znajdują się na receptorach komórkowych (3). Po wnikięciu wirusa do komórki następuje replikacja RNA w jądrze komórkowym. W procesie tym udział bierze enzym wirusowy- transkryptaza. Uwalnianie wirusów do środowiska odbywa się przez pączkowanie (ryc. 3), w procesie tym bierze udział antygen N. Dodanie do zakażonej hodowli komórkowej przeciwciał anti N blokuje w znacznym stopniu to zjawisko (1).

Wirusy grypy są trwałe w temperaturze od - 4°C do 0. Temperatura - 20°C stosunkowo szybko je inaktywuje. Działanie UV niszczy zakaźność tych wirusów, hamując aktywność antygenów H i N. Antygen H jest bardziej trwały w środowisku zasadowym niż kwaśnym.



Ryc. 3. Zdjęcie cząsteczek wirusowych pączkujących z powierzchni komórki. W zakażonej komórce powstaje wiele tysięcy wirusów potomnych (mikroskop skaningowy). Kreska - = 500 nm. (David Hockley)

Epidemiologia

Istnieją 3 typy wirusów grypy A, B i C. Typ A powoduje epidemie nie tylko u człowieka ale również świń, koni i wielu gatunków dzikich i udomowionych ptaków, przede wszystkim kaczek (4). Wirusy typu A izolowane od ptaków wolno namnażają się w komórkach człowieka i odwrotnie wirus ludzki wolno namnaża się w ptakach. Warte podkreślenia jest, że oba typy wirusa A namnażają się dobrze w komórkach świni. Uważa się że rezerwuarem wirusa grypy typu A jest ptactwo wodne i świnię (4).

Wirus typu B wywołuje również epidemie ale o mniejszym zasięgu. Wirusy typu C są natomiast przyczyną pojedynczych zachorowań (1).

W wyniku częstych mutacji w genach, które odpowiedzialne są za strukturę antygenów H i N dochodzi do zmian w budowie tych cząstek, zwłaszcza u wirusów typu A. Mutacje punktowe zachodzą niezależnie od siebie dotyczą jednego, drugiego lub obu antygenów jednocześnie, znajduje to odbicie w epidemiologii grypy. Mutacje te skutkują zamianą pojedynczych aminokwasów w rejonie antygeny który odgrywa ważną rolę

w procesach immunologicznych. Pojawienie się zmienionych antygenów oznacza występowanie nowych odmian wirusów o właściwościach, na które człowiek i zwierzęta są nawet po przebyciu zakażenia lub szczepienia poprzednimi postaciami wirusa nie są w pełni uodpornieni. Nowe formy antygenów H i N są oznaczone kolejnymi cyframi np: H1N1, H2N3, H3N2, H5N1. Znanych jest obecnie 16 typów cząstek H i 9 N. z pośród tych typów serologicznych tylko cztery są odpowiedzialne za gripę u ludzi: H1N1 (grypa świńska), H2N2 (grypa azjatycka), H3N2 (grypa Hong Kong), H5N1 (grypa ptasia). W Polsce grypa jest najczęściej występującą chorobą zakaźną (Tab. 1.).

Rok	liczba zachorowań	literatura
2001	574.449	5
2002	228.055	5
2003	1216.286	5
2007	374.042	6
2008	227.334	7

Tab. 1. Liczba przypadków zachorowania na gripę

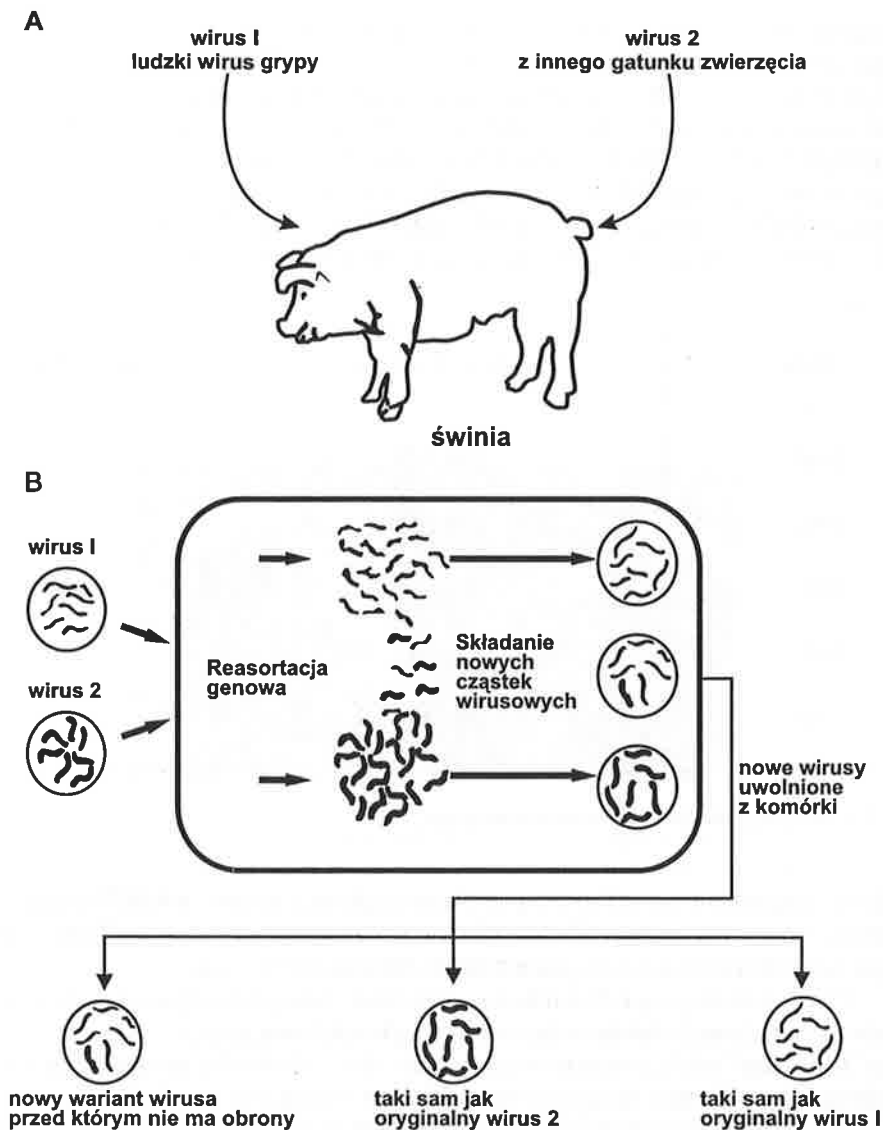
Zakażenia zarejestrowane w Polsce wywołane są głównie przez typ A (60% przypadków) oraz przez typ B (40% przypadków). W skali roku najczęściej zachorowania występują w lutym i styczniu czyli w miesiącach sezonu epidemiologicznego.

Grypa towarzyszy człowiekowi od wieków. Jako pierwszy opisał chorobę Hipokrates w roku 412 pne. która prawdopodobnie była epidemią grypy.

Słowo "Influenza" użyli po raz pierwszy włosi około 1500 roku na oznaczenie wpływu zimna które sprzyja wystąpieniu tej choroby. WXVIII w. Francuzi utworzyli słowo "grippe" (4).

Najtragiczniejsza pandemia grypy w XX w. wybuchła w 1918 r. Objęła ona swoim zasięgiem całą Europę, Amerykę Północną, Azję, dotarła nawet do odległych wysepek na Pacyfiku. Grypa ta zwana hiszpanką zabiła w latach 1918-1919 na całym świecie 40 milionów ludzi zwłaszcza młodych. Badania genetyczne prowadzone w ostatnich latach przez zespół Taubenberg i wsp. (8) ustaliły, że hiszpanka była prawdopodobnie wywołana przez powstałą nową odmianę wirusa H1N1 pochodzącą z wirusów ludzkiego i świńskiego w wyniku tz. procesu reasortacji (Ryc. 4.).

Autorzy ci stwierdzają, że nie ustalono do końca jednak niespotykanej zjadliwości tego wirusa. Uważa się, że wirus ten oddziaływał destrukcyjnie na system odpornościowy chorego co wpływało na intensywną jego replikację.



Ryc. 4. Shift antygenowy w przypadku wirusa grypy. (A) Wirusy grypy z różnych gatunków równocześnie zakażają to samo zwierzę. (B) Obydwa typy wirusa replikują w tej samej komórce. Po złożeniu nowych części wirusowych zdarza się, że segmenty genomów pochodzących z różnych wirusów są włączone do tej samej cząstki wirusowej. Jeśli ludzki wirus grypy otrzyma segment genomu z wirusa świni lub ptaka, ten "nowy" wirus może mieć nowe białka w osłonce, które pozwolą mu uniknąć działania układu odpornościowego w większości ludzkiej populacji.

W ostatnich latach najwięcej emocji i kontrowersji zbudziły wirusy grypy ptasiej H5N1 oraz świńskiej A/H1N1.

W roku 1997 ukazały się w prasie i telewizji doniesienia o grypie wywołanej przez wirusy serotypu H5N1. Źródłem zakażenia były ptaki. W tym roku na fermie drobiu w Hong Kongu doszło do zakażenia 18 osób z których 6 zmarło. Na przełomie lat 2003/2004 wirus H5N1 rozprzestrzenił się atakując drób w szeregu krajów Azji Południowo-Wschodniej, między innymi w Wietnamie i Tajlandii. Odnotowano 46 zakażeń u ludzi przy czym aż 32 osoby zmarły (69,6%). Trzeci atak grypy ptasiej nastąpił w latach 2005/2006. Przypadki ptasiej grypy stwierdzono u ptaków dziko żyjących i drobiu nie tylko w Azji ale również w Europie np: Chorwacji, Rumunii, Rosji i w Polsce. Ogółem zachorowało 148 osób, ciężkich zakażeń kończących się śmiercią stwierdzono w 79 przypadkach (53,3%) - dane WHO z 14.01.2006 r. W Polsce zachorowania wśród ptaków stwierdzono w Toruniu u łabędzi, następnie w Bydgoszczy, Świnoujściu, Kostrzynie nad Odrą oraz Grudziądzu. Z punktu widzenia epidemiologii ważne jest stwierdzenie przełamania bariery gatunkowej i przeniesienia wirusów z ptaka na człowieka. Pomimo zakażeń stwierdzonych wśród ptaków epidemiolodzy i lekarze uspokajają, że przy zachowaniu zasad higieny ryzyko zakażenia jest bliskie 0. Należy podkreślić negatywną rolę masmediów. W prasie ukazały się dramatyczne teksty, np: "pandemia za progiem" (9). Obecnie problem został wyciszony, mimo że wirus H5N1 nie zniknął i dalej spotyka się go w padłych ptakach.

W ostatnim czasie poważnym problemem było zakażenie wirusem świńskiej grypy A/H5N1. Epidemiolodzy stwierdzili, że głównym rezerwuarem wirusa typu A są ptaki wodne (gęsi, kaczki i mewy) ptaki wydalają wirusa wraz z kałem. U ptaków nie występują żadne symptomy chorobowe (4). Wirus A/H5N1 po przełamaniu bariery międzygatunkowej może przenosić się na ludzi oraz zwierzęta np: świnie. Zwierzęta te są naturalnym rezerwuarem w którym mieszą się ludzkie i zwierzęce wirusy. Z badań wirusologów wynika, że o ile geny kodujące białka otoczki pochodzą z klasycznych wirusów grypy świńskiej to geny warunkujące syntezę antygenów N i H pochodzą z wirusów typu ptasiego i/lub ludzkiego. Już w 1918 amerykański weterynarz Koen zaobserwował występowanie związku pomiędzy grypa ludzka a świńska. Zauważył on co następuje, cytując: "Zaobserwowałem że po zakażeniu u ludzi następuje często wybuch choroby u świń i odwrotnie. Podobieństwa epidemii u ludzi i świń są uderzające. Obserwacje te skłaniają mnie do stwierdzenia, że pomiędzy tymi dwiema chorobami istnieje związek" (4). Należy podkreślić że Koen pisał tylko o chorobie a nie o czynniku etiologicznym, który w tym czasie nie był znany, wirusy grypy zostały dopiero wykryte w 1933 r. Podobnie jak w przypadku grypy ptasiej świat uległ panice podsycanej przez masmedia, uważano że grozi nam nowa pandemia i że grypa świńska stanowi śmiertelne zagrożenie dla ludzkości. Wiele państw zakupiło szczepionkę przeciwko temu wirusowi np: USA 250 milionów sztuk za 4 miliardy dolarów, Kanada za 400 milionów dolarów. Należy podkreślić że szczepionka ta nie została do końca zbadana i trwałość jej była stosunkowo niewielka. Holandia zakupiła 17 milionów szczepionek, które okazały się zupełnie nieprzydatne ponieważ epidemia nie wybuchła. Obecnie kraj ten przystąpił do utylizacji co również jest bardzo kosztownym zabiegiem. Polska nie uległa panice, należy podkreślić, że minister zdrowia Pani Kopacz mimo silnych nacisków nie zakupiła szczepionki. Obecnie wiadomo że pacjenci ze słabo wyrażonym zakażeniem wirusem A/H1N1 stanowią

zdecydowaną większość chorych i nie wymagają hospitalizacji. Wystarczy zastosowanie leczenia objawowego i pozostania w łóżku przez kilka dni. Dnia 10.08.2010 roku WHO ogłosiło koniec pandemii grypy świńskiej. W sumie wirus ten zaatakował 214 krajów zbijając około 19000 ludzi.

Powikłania po grypowe

Podstawowym sposobem zakażenia jest droga kropelkowa (Ryc. 5.).



Ryc. 5. Fotografia kichnięcia. Widać mnóstwo drobnych kropelek, wydostających się głównie przez usta.

Na każdej kropelce śluzu może znajdować się od kilku do kilkudziesięciu cząstek wirusa. Nic za tym dziwnego że zakażenie grypą jest łatwe tym bardziej że aerozol złożony z najdrobniejszych cząsteczek wnika głęboko do pęcherzyków płucnych. Aerozol może unosić się w powietrzu przez pewien czas, osadzając się np: na klamkach, naczyniach, telefonach oraz klawiaturach (12). W większości przypadków jeśli chory nie lekceważy objawów tj. podwyższonej gorączki, bólów głowy, ogólnego rozbicia, wyczerpania, kichania i kaszlu, poddaje się leczeniu a przede wszystkim pozostaje w łóżku grypa mija na ogół bez powikłań. U pacjenta który lekceważy wymienione objawy mogą wystąpić poważne powikłania np: ciężkie śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli u niemowląt i zapalenie oskrzeli. Wystąpienie zakażeń bakteryjnych np.: zakażenie meningokokami o ciężkim przebiegu, zakażenia *Haemophilus influenzae*, w skrajnych wypadkach powodują sepsę lub powikłania kardiologiczne, które dotyczą zapalenia mięśnia sercowego i osierdza. Bakterie mogą powodować zapalenie ucha środkowego. Zapalenie uszu u dzieci prowadzi czasem do dysfunkcji receptora słuchowego co

może spowodować głuchotę. Zakażenia bakteryjne oraz wirusowe występują w trakcie grypy lub bezpośrednio po jej wystąpieniu. Związane są one ze znacznym obniżeniem odporności u małych dzieci i ludzi starszych w wieku po wyżej 70 roku życia (1,10). Opisywane są również powikłania neurologiczne, które dotyczą zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem mózgu lub poprzecznego zapalenia rdzenia.

Grypa spowodowana wirusem świńskim może przebiegać ciężko u osób z chorobami towarzyszącymi, np: sarkoidozą, przewlekłą białaczką limfatyczną niewydolnością oddechową lub otyłością olbrzymią (11). Autorzy zwracają również uwagę na zdumiewający fakt, że u pacjentów HIV/AIDS na ogół nie występują powikłania na tle grypy świńskiej. Należy jednak stwierdzić że u pacjentów leczenie immunosupresyjne wzmacnia możliwość wystąpienia powikłań. Poważnym problemem epidemiologicznym, który może przyczynić się do wystąpienia ciężko przebiegających pandemii jest wcześniej opisane zjawisko reasortacji genetycznej u wirusa typu A. Niektóre grupy ludzi są bardziej narażone na ryzyko wystąpienia zakażenia:

- dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 roku życia
- ludzie powyżej 60 roku życia
- kobiety które w czasie najbliższego sezonu grypowego będą w ciąży
- dorośli i dzieci chorzy na przewlekłe choroby układu oddechowego np. astmatycy, ludzie z chorobami nerek, wątroby i cukrzycy
- lekarze i aptekarze z uwagi na bezpośredni kontakt z chorymi

Zapobieganie i leczenie

Szczepienia w wypadku grypy są problemem nie do końca rozwiązany. Wynika to z faktu zmienności antygenowej neuraminidazy oraz hemaglutyniny. Z praktyki wiadomo że przebycie grypy w jednym okresie epidemicznym nie chroni lub chroni słabo przed zakażeniem w kolejnym okresie epidemicznym. Należy jednak podkreślić, że prof. dr hab. Lidia B. Brydak specjalistka w zakresie badań nad grypa zaleca stosowanie szczepień ochronnych, dotyczą one szczególnie ludzi z grup ryzyka, zwykle wystarcza jedna dawka szczepionki. Jednak u osób szczególnie narażonych na zakażenie można zastosować jeszcze drugą dawkę po 1-2 miesiącach od pierwszej dawki. Jasne jest że szczepienia należy wykonywać tylko u osób zdrowych. Nowoczesne szczepionki przeciwko grypie mają charakter leków podjednostkowych złożonych tylko z antygenów N i H (np.: Influvac). Po wystąpieniu objawów leczenie jest już tylko objawowe, dorosłym należy podawać Aspirynę, Polopirynę S, dzieciom Paracetamol. Chorym należy podawać duże ilości płynów. Chory koniecznie powinien leżeć w łóżku przez kilka dni dla uniknięcia powikłań. Przedwczesny powrót do pracy może spowodować powikłania oraz zakażenia innych osób. W razie potrzeby podaje się krople do nosa aby zmniejszyć obrzęk błony śluzowej nosa oraz leki przeciwkaszlowe (Thiokardin oraz syropy np: Thymi). Można stosować w wypadku wystąpienia bóli odpowiednich leków np.: Apap lub Pylarginę.

Aktualnie prowadzone są badania nad swoistymi lekami antygrypowymi, jak wcześniej wspomniano hemaglutynina przyłączy się do resztki kwasu sialowego (3). Preparaty pochodzące z *Actinomyces viscosus* zawierają sialidazę, enzym który usłowa receptory z komórek epitelialnych górnych dróg oddechowych co zapobiega zakażeniu.

Preparaty te chronią zwierzęta przed zakażeniem wirusem typu A i B.

Inne preparaty poddane badaniom bogate w polifenole są uzyskane z rośliny Czystek Siwawy oraz zielonej herbaty. Polifenole zawarte w tych preparatach posiadają zdolność wiązania antygenu H blokując w ten sposób infekcyjność wirusa.

W przypadku powikłań wywołanych przez bakterie powinno podawać się antybiotyk, należy jednak przed przystąpieniem do antybiotykoterapii konieczne pobrać od chorych odpowiedni materiał i przesłać do laboratorium mikrobiologicznego w celu określenia czynnika etiologicznego i wykonania antybiogramu.

Piśmiennictwo

1. Houdret J. C. : Grypa. Wydawnictwo W.A. B. Warszawa 1992
2. Jankowski S. : Współczesne poglądy dotyczące roli szczepionek w profilaktyce chorób zakaźnych. Roczniki Naukowe PTFarm, 2009, 14, 37-45
3. Kwiatek M., Kocik J., Bartoszcze A. : Substancje przeciw wirusowe aktywne dla wirusa grypy. Możliwości i perspektywy zastosowania. Przegląd Epidemiol., 2009, 63, 487-494.
4. Oldstone M. B. A. : Wirusy, plagi i dzieje ludzkości. Prószyński, Warszawa 2002, 194 - 2008
5. Kuszewski K., Brydak L. B., Machała M., Czerkowski M. P.: Grypa w 2003 roku. Przegląd Epidemiol., 2005, 59, 223 - 228
6. Romanowska M. i wsp. Grypa w Polsce w 2007 r. Przegląd Epidemiol., 2009, 63, 185 - 189
7. Romanowska M. i wsp. Grypa w Polsce w 2008 r. Przegląd Epidemiol., 2010, 64, 175 - 179
8. Taubenberger K. J. i wsp.: Wskrzeszenie zabójcy. Świat Nauki, 2005, 2, 49 - 57
9. Gibbs W. W., Soares Ch.: Pandemia za progiem. Świat Nauki, 2005, 11, 25 - 33
10. Duszczyk E.: Zapobieganie grypy nam się opłaca. Zakażenia, 2007, 1, 19 - 21
11. Cholewińska G. i wsp.: Wpływ chorób towarzyszących na przebieg kliniczny grypy wywołanej przez wirusa A/H1N1 u osób hospitalizowanych w Szpitalu zakaźnym w Warszawie - opis przypadków. Przegląd Epidemiol., 2010, 64, 21-25.
12. Kuszewski K.: Grypa. w Choroby Zakaźne i pasożytnicze. (Red. Magdzik W. i wsp.) Alfmedica pres, Bielsko Biała 2007, 137 - 140

Prof. wizytujący, dr n. farm. Grzegorz Sawicki
Prof. dr hab. n. farm. Mieczysław Woźniak

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
University of Saskatchewan, Saskatoon, Canada

Katedra Analitiky Medycznej, Zakład Chemii Klinicznej, Wydział Farmacji
z Oddziałem Analitiky Medycznej, Akademii Medycznej we Wrocławiu
Wyłożono 29. 10. 2010 r.

Protekcja mechanicznej funkcji serca poddanego ostremu niedokrwieniu z następczą reperfuzją w wyniku farmakologicznego leczenia skojarzonego.

Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów w Krajach Zachodnich, jak też najczęstszą przyczyną hospitalizacji chorych. Choroby tego rodzaju obejmują zarówno schorzenia serca jak i naczyń krwionośnych, zarówno tętnic jak i żył.

W praktyce lekarskiej, choroby sercowo-naczyniowe są leczone przez różnych specjalistów, kardiologów, chirurgów naczyniowych, torakochirurgów, neurologów i radiologów.

W tej grupie schorzeń najczęściej występuje choroba niedokrwienna serca (IHD), jest to chorzenie charakteryzujące się zredukowanym dopływem krwi do mięśnia sercowego spowodowane ogólną arteriosklerozą lub rozwojem miażdżycy naczyń wieńcowych serca. Objawami niedokrwiennej choroby serca jest rozwój dusznicy bolesnej lub obniżona tolerancja na wysiłek fizyczny. IHD diagnozuje się na podstawie elektrokardiogramu, wyników testów laboratoryjnych, próby wysiłkowej lub koronarografii. W zależności od objawów chorobowych i oceny ryzyka rozwoju ostrego niedokrwienia serca, leczenie polega na zastosowaniu leków, przeszskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych lub pomostowaniu naczyń wieńcowych serca.

Najważniejszym celem leczenia w przypadku wystąpienia ostrego niedotlenienia mięśnia sercowego (MI) jest zapewnienie odpowiedniego ukrwienia (utlenowania) tkanki mięśnia sercowego. Obecnie, zastosowanie mają dwie strategie:

1. Odtworzenie wystarczającego przepływu krwi przez naczynia wieńcowe
2. redukcja zapotrzebowania na tlen przez mięsień sercowy

W celu odtworzenia wystarczającego przepływu krwi zastosowanie znalazły dwie procedury medyczne:

- a. przeszskórna angioplastyka naczynia wieńcowego często połączona z założeniem stentu w miejsce zwężonego naczynia
- b. podanie leków trombolitycznych w celu rozpuszczenia skrzepu zamykającego naczynie wieńcowe

(Obie procedury połączone są z podawaniem leków przeciwzakrzepowych w celu zahamowania tworzenia się nowych skrzepów – restenozie)

Redukcję zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen można osiągnąć poprzez redukcję:

- a. częstotliwości skurczu serca
- b. kurczliwości serca
- c. obciążenia następczego komory serca
- d. obciążenia wstępnego komory serca

Inne leki stosowane w terapii IHD

Leczenie przeciwbólowe jest ważnym składnikiem terapii IHD ponieważ ból i związany z nim niepokój stymulują układ współczulny, co ma negatywny wpływ na serce. Z tego powodu leki przeciwbólowe takie jak morfina i jej pochodne są podawane w celu szybszej redukcji bólu. Dodatkowo, morfina wywiera bardzo pożądane działanie naczyniorozszerzające. Leki antyarytmiczne są podawane szczególnie wtedy, gdy następuje silne zaburzenie rytmu. Diuretyki podaje się w zależności od zaawansowania zmian zawałowych oraz stopnia retencji płynów w organizmie.

Leczenie długookresowe obejmuje podawanie leków zapobiegających agregacji płytek krwi z powodu miażdżycowych zmian w naczyniach wieńcowych. Dodatkowo, większość pacjentów otrzymuje beta-blokery ponieważ wykazano, że stosowanie tej grupy leków hamuje proces przebudowy (remodeling) tkanki mięśnia sercowego oraz redukcję śmiertelności pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Inhibitory konwertazy angiotensyny wykazują podobny efekt.

Reasumując, angioplastyka i pomostowanie naczyń wieńcowych są standardowymi metodami postępowania w przypadkach zaawansowanej miażdżycy naczyń wieńcowych. Farmakologiczne leczenie pacjentów zagrożonych restenozą naczyń wieńcowych po zabiegach chirurgicznych kardiologii interwencyjnej jest wielokierunkowe.

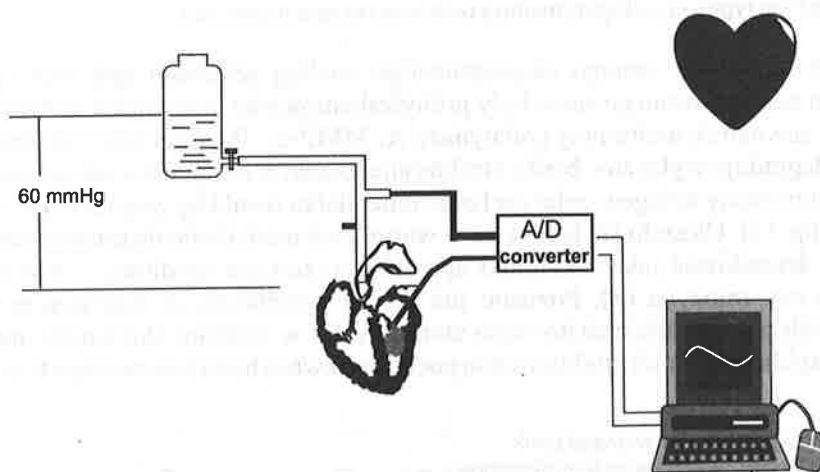
Aktualne kierunki złożonej terapii farmakologicznej chorób sercowo-naczyniowych

Według Gaziano i wsp. (1) wielolekowa prewencja chorób sercowo-naczyniowych szczególnie w rozwijających się krajach, gdzie choroby sercowo-naczyniowe są przyczyną większości zgonów, pozwala zaoszczędzić część środków finansowych przeznaczonych na leczenie zaawansowanych stanów choroby układu naczyniowo-sercowego. Analiza wartości stosunku: koszt leczenia – wynik leczenia w przeliczeniu na okres wydłużenia życia (QALY) dowiodła, że zapobiegawcze stosowanie złożonej terapii farmakologicznej niesie ze sobą wymierne korzyści. Badano efekty prewencyjnego stosowania dwóch zestawów tanich leków: aspiryny, blokerów kanałów wapniowych, inhibitorów konwertazy angiotensyny i statyny lub zastąpienie blokerów kanałów wapniowych beta-blokerami w drugim zestawie w 4 grupach pacjentów o różnym stopniu ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Autorzy oszacowali, że stosowanie terapii przedłuża długość życia

średnio o 2 lata, wielolekowa prewencja pozwala zaoszczędzić 746-890 US\$ na kosztach leczenia w grupie osób wysokiego ryzyka – [$> 25\%$ zachorowalności w ciągu 10 lat]; oraz zaoszczędzić 1039-1221 US\$ w grupie umiarkowanego ryzyka – [5% zachorowalności w ciągu 10 lat], natomiast zastąpienie blokerów kanału wapniowego beta-blokerami pozwoliło zaoszczędzić 306-388 US\$. Powyższe wyniki dowodzą iż, prewencyjne zastosowanie zestawu leków zawierające aspirynę, dwa leki obniżające ciśnienie krwi oraz statynę może zredukować o 50% ryzyko wystąpienia chorób naczyniowo-sercowych w grupie wysokiego ryzyka. Lekarze w rozwijających się krajach powinny zachęcać do stosowania prewencji wielolekowej, proponowane zestawy są stosunkowo tanie i powszechnie dostępne.

Badanie nowych mechanizmów uszkodzenia tkanki mięśnia sercowego metodą perfuzji izolowanego serca – rola metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej MMP-2

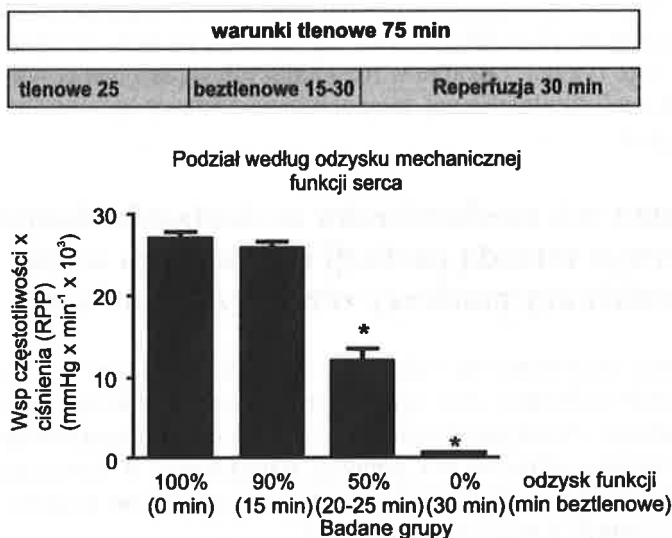
Modelowe eksperymenty wykonano na perfundowanym sercu szczura metodą Langendorfa. Przez izolowane serce szczura przepływał natleniony roztwór buforu wraz z testowanymi lekami. Zawał (niedotlenienie) mięśnia sercowego a następnie udrożnienie naczynia wieńcowego symulowano poprzez wstrzymanie a następnie przywrócenie przepływu buforu. Siłę i częstotliwość skurczu serca mierzono poprzez wprowadzenie balonika wraz z sondą do lewej komory (Rys.1.)



Rys.1. Schemat perfuzji serca pod stałym ciśnieniem metodą Langendorfa

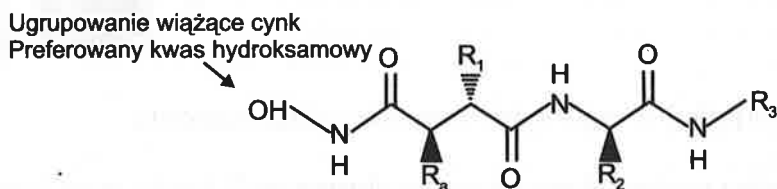
Typowy przebieg eksperymentu przedstawia rys.2. Zwykle przez 25 min stabilizowano izolowane serce przez podawanie natlenionego buforu, następnie przez 15 – 25 min. zatrzymywano przepływ (serce przestawało bić) po czym wznowiano przepływ

buforu co powodowało wznowienie akcji serca. W grupie kontrolnej izolowane serce poddawano perfuzji w warunkach tlenowych. Krótszy czas niedotlenienia (15 min.) powodował całkowity odzysk mechanicznej funkcji serca, natomiast przedłużenie czasu niedotlenienia do 30 min. powodowało całkowitą utratę mechanicznej funkcji serca.



Rys. 2. Przebieg typowego eksperymentu z izolowanym sercem szczura.

Przedmiotem szeregu eksperymentów według schematu opisanego powyżej z użyciem perfundowanego serca były próby zahamowania aktywności metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej (żelatynazy A, MMP-2). Powszechnie sądzono, że enzym ten degradowuje wyłącznie białka strukturalne tkanki łącznej, takie jak natywny kolagen, denaturowany kolagen (żelatynę) oraz inne białka tkanki łącznej takie jak elastyna, laminina itp. (2). Okazało się jednak że w warunkach niedotlenienia mięśnia sercowego może on degradować także składniki aparatu kurczliwego kardiomiocytów takie jak troponina czy miozyna (3). Poznano już szereg syntetycznych inhibitorów MMP-2 działających na zasadzie chelatowania atomu cynku w centrum aktywnym metaloproteinaz. Przykładem takich inhibitorów są pochodne kwasu hydroksamowego (rys. 3):



Rys. 3. Podstawowe determinanty warunkujące aktywność i selektywność inhibitorów MMP.

W pochodnych kwasu hydroksamowego modyfikacja wielu podstawników modyluje właściwości farmakologiczne tych związków.

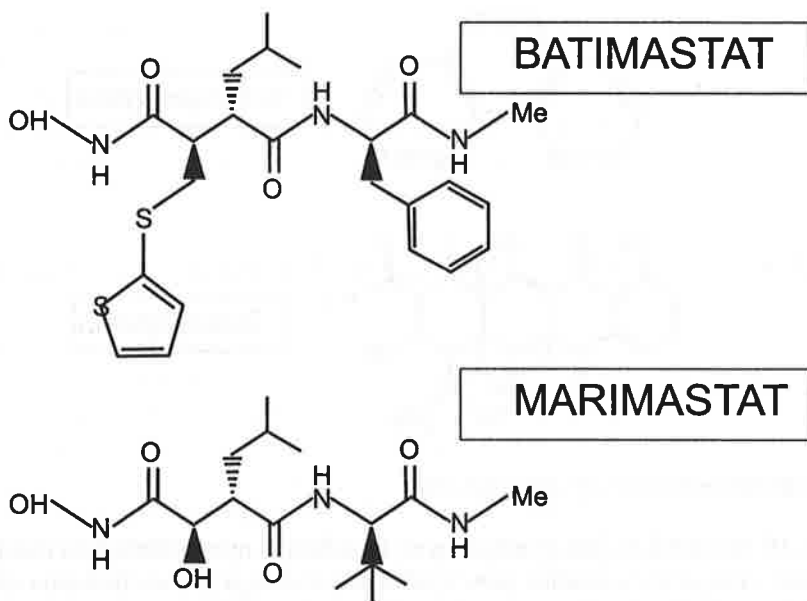
R1 – Krótki łańcuch alkiowy preferuje MMP-1, dłuższy łańcuch alkiowy i fenyloalkilowa grupa powoduje powstawanie inhibitora selektywnego dla MMP-1 i MMP-7, grupy obdarzone ładunkiem oraz polarne osłabiają działanie farmakologiczne inhibitora.

Ra – Podstawniki wzmagają działanie inhibitorowe wobec MMP-1, MMP-3 i TACE, podstawniki są niezbędne dla stosowania doustnego, podstawienie Ra i brak podstawienia R2 i R3 może spowodować powstanie inhibitora preferującego MMP-1, MMP-8 i MMP-13.

R2 – tolerowane jest szerokie spektrum podstawników, cyklizacja do R3 jest tolerowana, przestrzenne ugrupowanie blisko amidu jest korzystne dla doustnego działania inhibitora.

R3 – tolerowane jest szerokie spektrum podstawników, grupy aromatyczne wzmagają działanie wobec MMP-3 i TACE, grupy obdarzone ładunkiem / polarne ułatwiają wydzielanie inhibitora wraz z żółcią.

Niektóre z tych związków np. batimastat czy marimastat, przeszły próby kliniczne jednak do chwili obecnej nie znalazły szerokiego zastosowania z powodu licznych działań ubocznych.



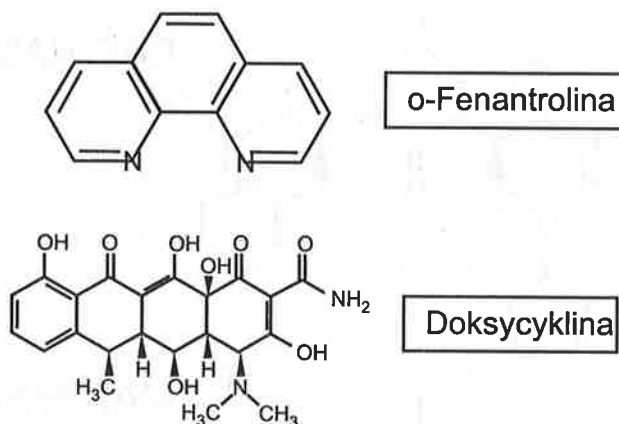
Rys. 4. Syntetyczne inhibitory metaloproteaz – batimastat i marimastat

Farmakologiczna aktywność tych inhibitorów MMPs została przedstawiona w tabeli 1.

Lp.	Enzym - pochodzenie	Batimastat IC50 (nmol)	Marimastat IC50 (nmol)
1.	Kolagenaza z fibroblastów MMP-1	3	5
2.	Kolagenaza z neutrofilii MMP-8	10	2
3.	Żelatynaza A MMP-2	4	6
4.	Żelatynaza B MMP-9	1	3
5.	Stromalizyna 1 MMP-3	20	200
6.	Matrilizyna MMP-7		20
7.	Komórkowa TACE		3800

Tab. 1. Biologiczna aktywność batimastatu i marimastatu – hamowanie metaloproteaz in vitro

W badania modelowych wpływu metaloproteinaz na proces uszkodzenia mięśnia sercowego przez niedotlenienie in vitro stosowane są zwykle o-fenantrolina i doksyCYklina. (rys. 5)

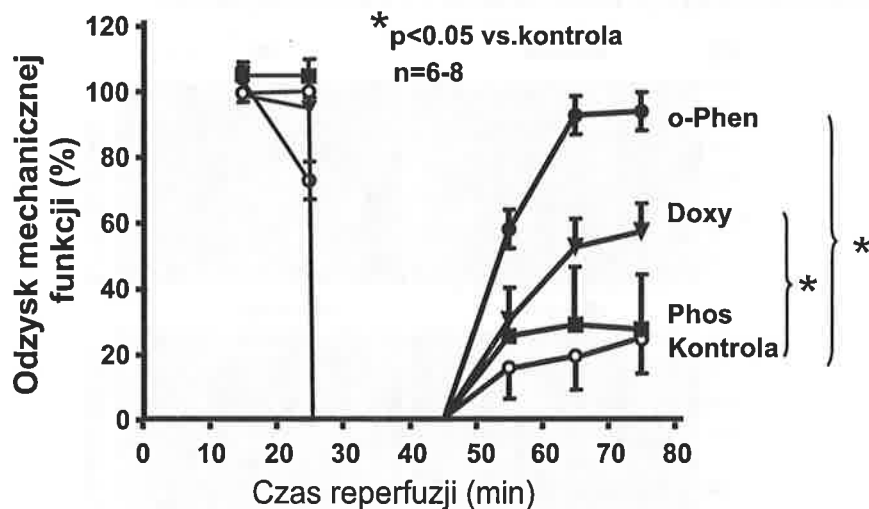


Rys. 5. Struktura o-fenantroliny i doksyCYkliny.

1,10-fenantrolina jest syntetycznym, nieselektywnym inhibitorem metaloproteaz, hamowanie polega na wiązaniu jonu cynku niezbędnego dla zachowania aktywności enzymatycznej. Jest związkiem toksycznym.

DoksyCYklina jest syntetyczną pochodną tetracyklin, wykazuje właściwości hamowania rozwoju bakterii oraz hamowania aktywności metaloproteaz. Hamowanie MMPs polega na wiązaniu jonu cynku w centrum aktywnym enzymu oraz na wiązaniu wapnia co powoduje zmiany konformacji enzymu. Antybiotyk ten charakteryzuje się niską toksycznością.

Zastosowanie tych związków do protekcji niedotlenionego serca przedstawiono na rys. 6.



Rys.6. Zachowanie mechanicznej funkcji izolowanego serca szczura pod wpływem syntetycznych inhibitorów metaloproteaz.

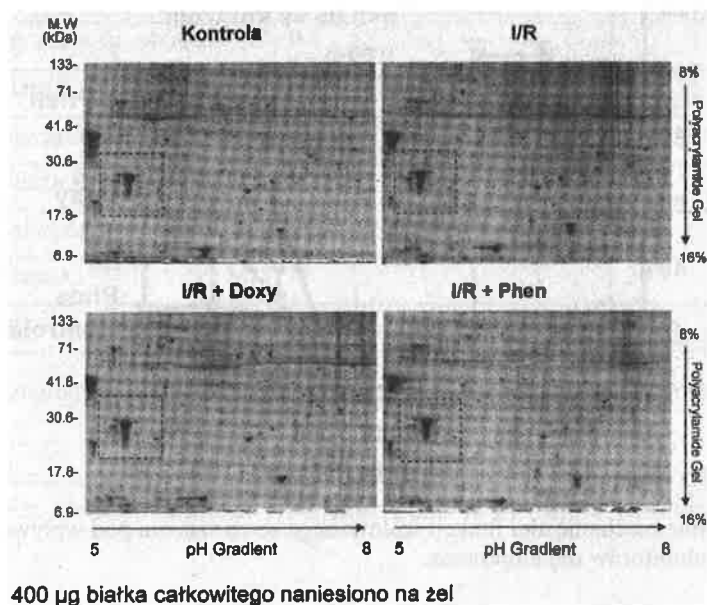
Zastosowanie fenantroliny (o-Phen) powodowało ponad 90% odzysk mechanicznej funkcji serca podczas gdy doksycyklina (Doxy) jedynie częściowo (około 60%) chroni niedotlenione serca podczas gdy stosowanie fosforamidonu (Phos) pozostawało praktycznie bez wpływu na odzysk mechanicznej funkcji serca który wynosił jedynie około 25% podobnie jak w przypadku grupy kontrolnej.

Zastosowanie proteomiki w kardiologii eksperymentalnej

Proteomika jest zestawem metod badawczych, które pozwalają m.i. na identyfikację zmian w profilu białek w uszkodzonym mięśniu sercowym. Wyniki tych eksperymentów pozwalają z kolei na selekcję białek istotnych dla zachowania prawidłowej funkcji serca oraz pozwalają określić rodzaj modyfikacji chemicznych w białkach które mają miejsce podczas niedotlenienia / reperfuzji serca. W trakcie badań proteomicznych dokonuje się elektroforetycznego rozdzielania wyciągu z tkanki serca techniką dwuwymiarową dzieląc mieszaninę białek na frakcje o różnym punkcie izoelektrycznym (IF) oraz ze względu na ciężar cząsteczkowy. Przykład takiego rozdzielania przedstawia rys. 5.

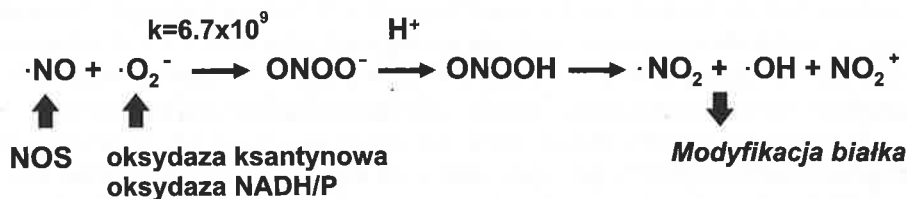
W dalszych etapach badań proteomicznych dokonuje się ilościowej oceny plamek poszczególnych białek po czym izoluje się wybrane plamki białkowe, przeprowadza w mieszaninę peptydów trawiając trypsyną, rozdziela mieszaninę peptydów metodami spektrofotografii masowej (MALDI-TOF-MS-MS) jednocześnie ustalając precyzyjny ciężar cząsteczkowy każdego badanego peptydu. Dane te pozwalają na identyfikację

białka oraz rodzaj modyfikacji chemicznych jakie miały miejsce w trakcie eksperymentu z izolowanym sercem przy zastosowaniu metod bioinformatycznych.



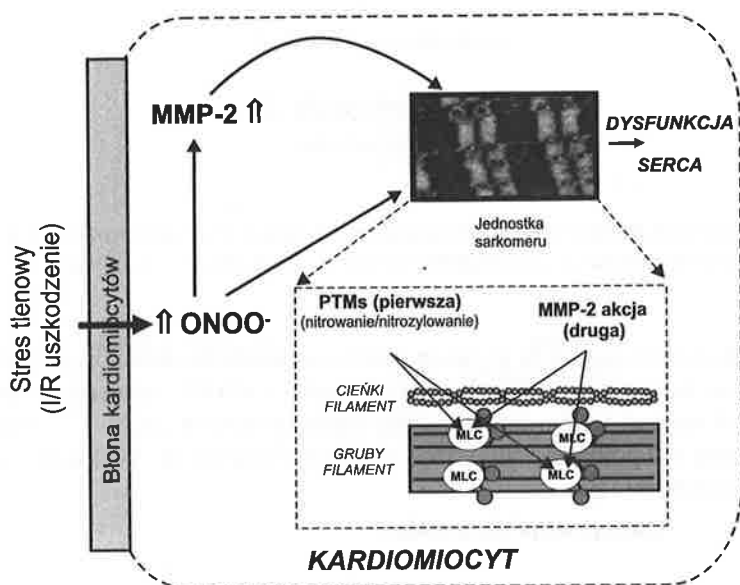
Rys. 5. Dwuwymiarowa elektroforeza białek z homogenatu serc szczura. Serca poddawane były niedotlenieniu / reperfuzji (I/R), zastosowano protekcję tkanki serca przez zastosowanie inhibitorów MMP-2: fenentroliny i doksycykliny. W ramce zaznaczono frakcję białek które ulegały ilościowym zmianom w wyniku I/R oraz działania inhibitorów MMP-2.

Należy wziąć pod uwagę, że nie tylko proces niedotlenienia niesie niebezpieczeństwo uszkodzenia serca. W trakcie reperfuzji niedotlenionego serca powstają duże ilości reaktywnych form tlenu oraz azotu w wyniku działania z jednej strony syntazy NO a z drugiej szeregu enzymów takich jak oksydaza ksantynowa czy oksydazy NADPH generujące wolne rodniki tlenowe. Powstający nadtlenoazotyn jest bardzo reaktywną cząsteczką która może powodować nitrację oraz S-nitrozylację białek. (Rys. 8)



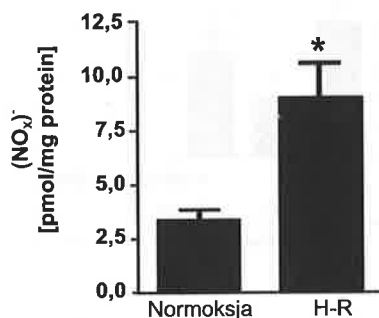
Rys. 8. Rola NO w powstawaniu reaktywnych form tlenu i azotu.

Przedstawione uprzednio wiadomości i wyniki własnych eksperymentów pozwoliły na postawienie roboczej hipotezy na temat związku pomiędzy generacją nadtlenoazotynu i aktywacji MMP-2 oraz mechanizmu uszkodzenia wybranych białek kurczliwych kardiomiocytów (Rys. 9).



Rys. 9. Hipoteza robocza na temat regulacji wewnątrzkomórkowej aktywności MMP-2 przez post-translacyjną modyfikację i degradację białek aparatu kurczliwego kardiomiocytów.

Dalsze eksperymenty potwierdziły założenia hipotezy. Badanie *in vitro* na niedotlenionym sercu prosiąt wykazały wzrost zawartości nadtlenoazotynu po restenozie (Rys. 10 a) oraz występowanie post-translacyjnych modyfikacji w łańcuchu lekkim miozyny I (Rys. 10 b).



Rys. 10 a

129

138

141

169

...LMAGQEDSNGCIN-YEAFVKHIMSI



Miejsce cięcia przez MMP-2

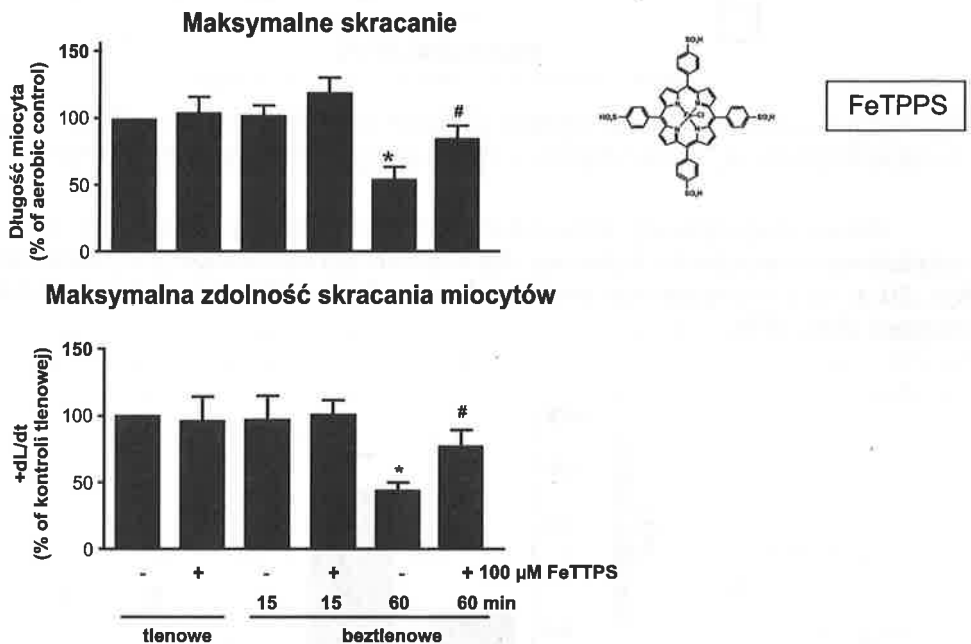
C (138) – S-nitrozyłacja

Y (141) – nitrowanie

Rys. 10b

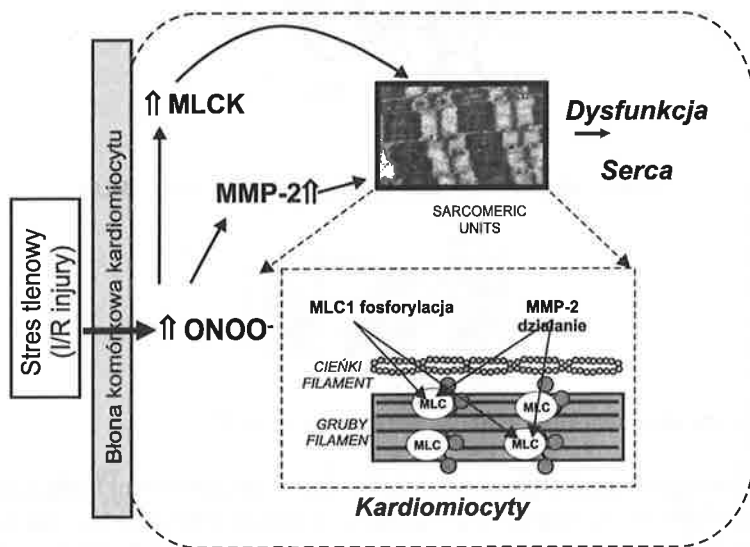
Rys. 10. Modyfikacje zależne od nadtlenoazotynu w łańcuchu lekkim miozyny 1 w sercu prosiąt poddanych przejściowemu niedotlenieniu (C – cysteina; Y – tyrozyna).

O roli nadtlenoazotynu w powstawaniu uszkodzenia kardiomiocytów świadczy fakt, iż zastosowanie związku który przekształca ONOO- spowodowało częściową ochronę przed uszkodzeniem izolowanych kardiomiocytów (Rys. 11). Stopień uszkodzenia mierzony był poprzez pomiar maksymalnej długości oraz częstotliwości skurczu izolowanych kardiomiocytów.

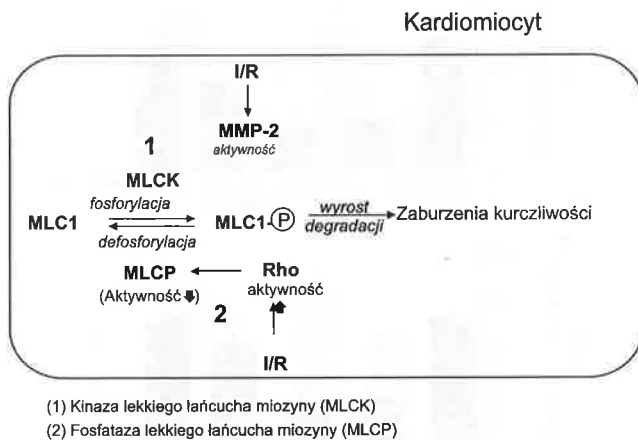


Rys. 11. Hamowanie modyfikacji białek aparatu kurczliwego izolowanych kardiomiocytów przez zmiatacz nadtlenoazotynu FeTPPS (+ = dodatek 100 μM FeTPPS)

Przedstawione wyniki badań stały się podstawą dla formułowania następnej hipotezy roboczej o potencjalnej przydatności hamowania zmian w strukturze wybranych białek (MLC) aparatu kurczliwego kardiomiocytów, które mają miejsce w warunkach niedotlenienia / reperfuzji serca (rys. 12 i 13).



Rys. 12. Potencjalny synergistyczny efekt działania inhibitora MMPs wraz ze związkami hamującymi fosforylację (z inhibitorem kinazy lub aktywatorem fosfatazy) lekkiego łańcucha miozyny 1 (MLC).

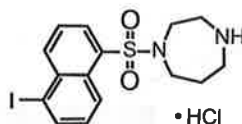


- (1) Kinaza lekkiego łańcucha miozyny (MLCK)
- (2) Fosfataza lekkiego łańcucha miozyny (MLCP)

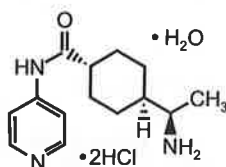
Rys. 13. Potencjalne cele farmakologicznego działania w celu modulacji fosforylacji MLC1 w sercach poddanych niedotlenieniu / reperfuzji (I/R) i ochronne działanie inhibitorów MMPs w celu zachowania prawidłowej kurczliwości serca.

W zaplanowanych eksperymentach zastosowano 2 związki ML7 i Y-23632 których strukturę przedstawiono na Rys. 14.

ML7 - inhibitor kinazy lekkiego łańcucha miozyny (MLCK)

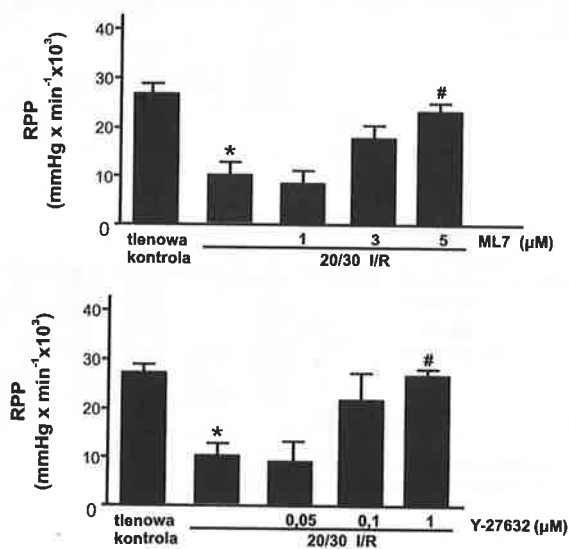


Y-27632 - aktywator fosfatazy lekkiego łańcucha miozyny (MLCP)

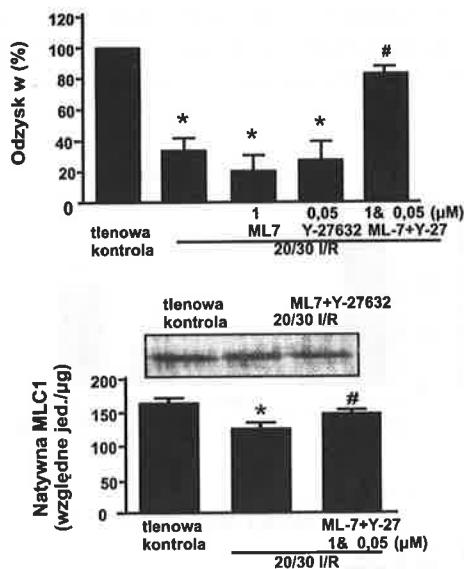


Rys. 14. Struktura inhibitora kinazy i aktywatora fosfatazy MLC

W eksperymentach tych badano zachowanie mechanicznej funkcji serca i mapowano zmiany białkowe w tkance mięśnia serca. Zmiany mechanicznej funkcji niedotlenionego serca (I/R) pod wpływem modulatorów fosforylacji MLC przedstawiono na Rys. 15, natomiast synergistyczny efekt działania farmakologicznego tych modulatorów przedstawiono na Rys. 16.

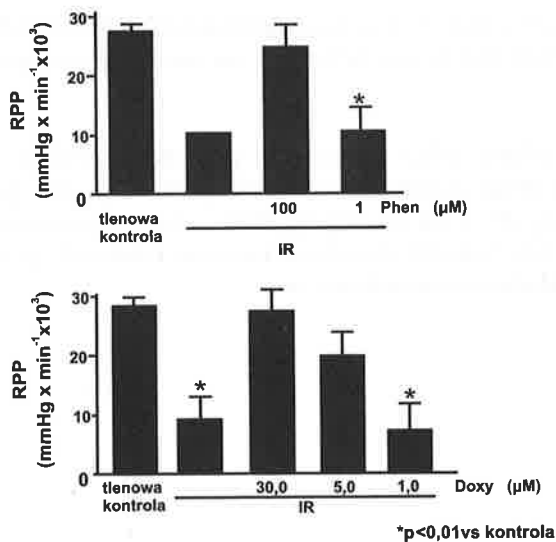


Rys. 15. Wpływ modulatorów fosforylacji MLC (inhibitora kinazy – ML7 i aktywatora fosfatazy – Y-27) na mechaniczną funkcję izolowanego serca szczura.



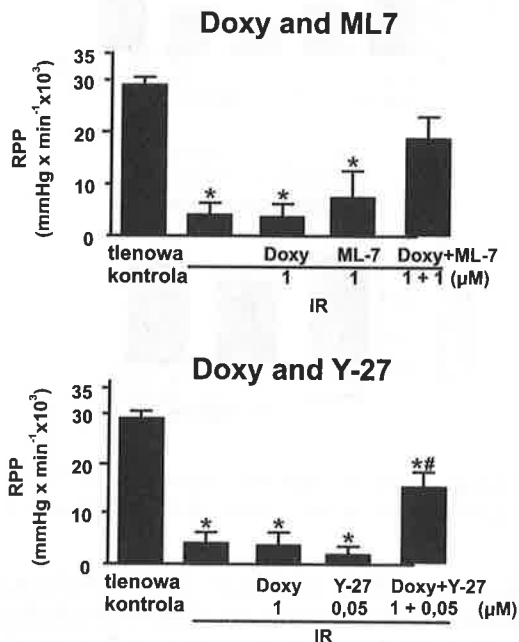
Rys. 16. Synergistyczny efekt działania inhibitora kinazy MLC ML-7 i aktywatora fosfatazy MLC Y-27 na poprawę mechanicznej funkcji izolowanego serca szczura.

Jak wspomniano wcześniej, inhibitory MMPs wykazują działanie ochronne i pozwalają częściowo zachować mechaniczną funkcję niedotlenionego mięśnia sercowego, przy czym efekt ten zależy od dawki inhibitora MMPs (rys. 17)



Rys. 17. Protekcja mechanicznej funkcji izolowanego serca przez inhibitory MMPs.

Podobny efekt synergistyczny dotyczący ochronnego działania związków na zachowanie mechanicznej funkcji niedotlenionego mięśnia obserwowano przy zastosowaniu mieszaniny inhibitorów MMPs i modulatorów fosforylacji MCL (rys. 18)



Rys. 18. Synergistyczny efekt ochronnego działania inhibitora MMPs i modulatora fosforylacji MCL na mechaniczną funkcję izolowanego serca szczura.

Prawdopodobnie, efekt synergizmu jest spowodowany działaniem badanych związków na różne szlaki metaboliczne białek aparatu kurczliwego mięśnia sercowego. Częściowe wyniki tych badań zostały opublikowane w bieżącym roku (4). Stwarzają nadzieję na powstanie nowych sposobów leczenia i nowych grup leków działających ochronnie na niedotleniony mięsień sercowy.

Piśmiennictwo

1. Gaziano T.A., Opie L H., Einstein M.C.: Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing Word: a cost-effectiveness analysis (2006) *Lancet*, 368, issue 9536, 679-686.
2. Emara M., Wozniak M.: Role of metalloproteinases in cancer invasiveness (1999) *Diag. Lab.* 35, 381-397.
3. Schultz R.: Intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in cardiac disease: rationale and therapeutic approaches. (2007) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47; 211-42. (review)
4. Cadet V.J., Sawicka J., Polewicz D., Doroszko A., Wozniak M., Sawicki G.: Effect of the Rho kinase inhibitor Y-27632 on the proteome of hearts with ischemia-reperfusion injury (2010) *Proteomics*, Oct. 14 [Epub ahead of print]

Nadwaga i otyłość jako czynniki ryzyka występowania metabolicznych chorób cywilizacyjnych

Do początku XIX wieku główną przyczyną zgonów na świecie były choroby infekcyjne i następstwa głodu oraz niedożywienia. Od połowy XX wieku, wraz z poprawą warunków sanitarno-epidemiologicznych oraz ułatwionym dostępem do przemysłowo pozyskiwanej taniej żywności dominującą przyczynę zgonów stanowiły powikłania sercowo-naczyniowe miażdżycy. W tym okresie cechy epidemii przyjęło występowanie także innych chorób, u podstaw których leżało zaburzenie przemian metabolicznych lipidów, węglowodanów i białek, takich jak cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny. Dzięki badaniom epidemiologicznym, zwłaszcza Framingham Heart Study, zidentyfikowano czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz dzięki zastosowaniu statyn i fibratów do poprawy profilu lipidowego we krwi, uzyskano obniżenie zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego. Wyniki badania Seven Countries Study umożliwiły identyfikację żywieniowych czynników ryzyka występowania tych chorób. Autorzy badania opisali wzorem matematycznym zależności między zawartością składników tłuszczowych diety, a stężeniem cholesterolu we krwi człowieka oraz wykazali prozdrowotną rolę diety śródziemnomorskiej. Umożliwiło to wytyczenie skutecznej strategii postępowania w prewencji i leczeniu chorób o etiologii wolno-rodnikowej i przyczyniło się do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności [1, 2, 3].

Pod koniec XX wieku dzięki powszechnej mechanizacji wielu prac ograniczających wysiłek fizyczny, komputeryzacji, łatwej dostępności do środków komunikacji, akceptacji „śmieciowej” żywności o wysokiej gęstości energetycznej, powstały warunki sprzyjające występowaniu innego, lawinowo narastającego zagrożenia dla zdrowia tj. otyłości i braku aktywności fizycznej. Zaburzenia te leżą u podstaw zespołu metabolicznego. Obecnie otyłość jest chorobą metaboliczną o rosnącym znaczeniu epidemiologicznym na świecie. To nie tylko defekt kosmetyczny, jak postrzegana jest przez niektórych, ale poważny problem zdrowotny, wynikający ze źle pojmowanego stylu życia, w tym zbyt małej aktywności fizycznej i nieprawidłowej diety prowadzącej do nadwagi i otyłości. Zjawiska te zagraziły obserwowanemu wydłużaniu przewidywanego okresu życia i pogorszyły jakość życia u jego schyłku. Według kolejnych edycji badania NHANES na przestrzeni ostatnich czterdziestu lat wzrosła liczba otyłych mieszkańców USA z 14% do 31%. W Polsce wg badania WOBASZ z lat 2002-2005, co druga kobieta i 61% mężczyzn miało nadmierną masę ciała [4]. Otyłość powoduje więcej schorzeń o charakterze przewlekłym i bardziej upośledza jakość życia niż palenie papierosów i nadużywanie alkoholu.

Problem obejmuje także młodsze pokolenia. U dzieci w wieku szkolnym i nastolatków częstość występowania otyłości, definiowanej jako masa ciała powyżej 95 percentyla szacuje się na 14% w Polsce [5]. Im wcześniej otyłość zostanie zidentyfikowana (u małych dzieci najsilniejsza zależność występuje między 1-2 rokiem życia) i wdrożone zostanie jej leczenie, tym istnieje mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia nadwagi i otyłości w wieku dorosłym, mimo predyspozycji genetycznych [6]. W tabeli 3 przedstawiono utrzymanie się otyłości w wieku dorosłym (21-29 rok życia) w zależności od wieku, w którym rozpoczęła się otyłość, i występowania nadwagi u rodziców.

Początek otyłości	Odsetek osób otyłych w wieku dorosłym (n=352)	Odsetek osób otyłych w wieku dorosłym w przypadku występowania nadwagi u rodziców (n=203)
1-2 rok życia	21	40
3-5 rok życia	41	60
6-9 rok życia	58	59
10-14 rok życia	78	80
15-17 rok życia	71	76

Tab. 3. Utrzymanie się otyłości w wieku dorosłym (21-29 rok życia) w zależności od wieku, w którym rozpoczęła się otyłość, i występowania nadwagi u rodziców [6]

Otyłość ma większe znaczenie w młodszych grupach wiekowych, w których dłuższy czas niekorzystnego oddziaływania związanych z nią mechanizmów patofizjologicznych w istotny sposób sprzyja rozwojowi powikłań. Otyłość u osób starszych nie niesie tak wyraźnie niekorzystnych konsekwencji, ale nadal zwiększa ryzyko powikłań i zgonów. Pomiar obwodu talii powinien więc stanowić rutynowe postępowanie lekarskie we wszystkich grupach chorych [7].

Zapobieganie otyłości staje się wymogiem chwili, w innym wypadku wzrośnie występowanie chorób metabolicznych, i nastąpi ponowny wzrost zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego i skrócenie przeciętnego okresu życia.

Obserwowane współwystępowanie otyłości z chorobami metabolicznymi w Polsce, wg badania WOBASZ i wyników własnych, dotyczy w Polsce 80 % chorych z cukrzycą II typu, 35 % osób z niedokrwinną chorobą serca, 55 % osób z chorobą nadciśnieniową i 58-82 % osób z zespołem metabolicznym [4]. U kobiet otyłych o wiele częściej niż u kobiet z prawidłową masą ciała występują nowotwory hormonozależne. Ryzyko występowania związanych z otyłością chorób w dużej mierze zależy nie tylko od stopnia otyłości, ale głównie od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Bardzo niekorzystny dla zdrowia jest brzuszny typ otyłości, często współistniejący z nadciśnieniem tętniczym,

cukrzycą typu II, zwiększonym stężeniem triglicerydów i zmniejszonym stężeniem HDL-cholesterolu we krwi, składowych tworzących razem zespół metaboliczny. Wykazano, że z cechami zespołu metabolicznego lepiej koreluje trzewna niż podskórna tkanka tłuszczowa. Otyłość typu brzuszego mierzona obwodem pasa jest związana z opornością na insulinę i stanowi czynnik predykcyjny dla wystąpienia cukrzycy typu 2. Obwód pasa, lepiej niż wskaźnik wagowo-wzrostowy (BMI), charakteryzuje również zagrożenie chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą typu II [8]. Zwiększenie ryzyka występowania różnych chorób u osób otyłych w porównaniu do osób szczupłych (wg WHO) przedstawiono w tabeli 1.

> 3-krotne	2-3 krotne	1-2 krotne
Cukrzyca typu II Nadciśnienie tętnicze Dyslipidemia Choroba pęcherzyka żółciowego Insulinooporność Zadyszka Zespół bezdechu sennego	Choroba niedokrwienna serca Choroba zwyrodnieniowa stawów Hiperurikemia i dna	Rak piersi (u kobiet po menopauzie), endometrium, okrężnicy Zaburzenia dotyczące hormonów płciowych Zespół torbielowatości jajników Upośledzenie płodności Bóle krzyża Zwiększone ryzyko anestezyjologiczne Nieprawidłowości płodu

Tab. 1. Zwiększenie ryzyka różnych chorób u osób otyłych w porównaniu do osób szczupłych (wg WHO)

Otyłość jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej. W tkance tłuszczowej zmagazynowana jest energia, pełni ona rolę term izolacyjną, zachodzi w niej metabolizm hormonów sterydowych oraz synteza hormonów i cytokin wpływających na pobór pokarmu, insulinooporność, metabolizm lipidów, działanie na ciśnienie krwi, zapalenie oraz zakrzepowo.

W szeregu badań wykazano jednak, że różnie rozmieszczona tkanka tłuszczowa wykazuje odmienną aktywność metaboliczną, a tkanka trzewna w sposób szczególny kojarzy się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych.

Dla celów praktycznych w diagnostyce otyłości posługujemy się wskaźnikiem WHR, wskaźnikiem masy ciała (BMI) oraz pomiarem obwodu pasa. WHR jest mierzony stosunkiem obwodu pasa do obwodu bioder i pozwala na określenie występowania jednego z dwóch typów otyłości - brzusznej i udowo-pośladkowej. Tłuszcz rozmieszczony na udach i pośladkach pełni rolę ochronną, a u kobiet w okresie klimakterium stwarza szansę na łagodniejsze przejście tego okresu, ponieważ w tkance tłuszczowej zachodzi konwersja hormonów i w okresie pomenopauzalnym pełni ona rolę jajnika.

Otyłość brzuszną identyfikujemy wtedy, gdy WHR u kobiety jest $\geq 0,8$,

a u mężczyzn jest ≥ 1 . Następstwa otyłości brzusznej to: podwyższone ciśnienie tętnicze, hiperglikemia, cukrzyca typu 2, insulinooporność i hiperinsulinemia, aterogeny profil lipidowy, stan prozapalny oraz stan prozakrzepowy. Niekorzystne skutki zdrowotne otyłości mogą wynikać także z hiperleptynemi, zwiększonej ekspresji wskaźników zapalnych, zaburzeń metabolizmu glukozy, wzrostu wolemii, przerostu mięśnia serca oraz zwiększonej aktywności układu współczulnego [9].

Obwód pasa większy niż 80 cm u kobiety i 94 cm u mężczyzn wiąże się ze znacznym ryzykiem występowania powikłań metabolicznych. Gdy talia u kobiety przekracza 88 cm, a u mężczyzn 102 cm ryzyko powikłań metabolicznych jest bardzo wysokie [10]. W badaniu HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) stwierdzono, że wraz ze zwiększeniem obwodu pasa zwiększa się ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego o 24%, zawału serca o 20% i umieralności ogólnej o 32%.

Obwód pasa lepiej niż wskaźnik wagowo-wzrostowy BMI wskazuje na ryzyko występowania powikłań metabolicznych, ponieważ jego wartości zależą od obecności tkanki tłuszczowej trzewnej, a wysokie wartości BMI mogą czasem wynikać z zawartości tkanki mięśniowej, np. u sportowców. Nie należy zapominać również o występowaniu otyłości z małą masą tkanki mięśniowej i dlatego niższym BMI u osób starszych [11]. Także WHR jest silniej związany z zaburzeniami metabolicznymi niż BMI. W tabeli 2 przedstawiono klasyfikację otyłości wg WHO.

Klasyfikacja otyłości [wg WHO]	BMI [kg/m ²]
należna masa ciała	18,5 – 24,9
nadwaga	25,0 – 29,9
otyłość I°	30,0 – 34,9
otyłość II°	35,0 – 39,9
otyłość III°	≥ 40

Tab. 2. Klasyfikacja otyłości wg WHO

Na podstawie danych pochodzących z badania Nurses Health Study, w którym 16-letniej obserwacji poddano ponad 44000 pielęgniarek, stwierdzono stałą, niemal liniową zależność ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z powodu chorób nowotworowych, dla rosnących wartości obwodu talii lub stosunku obwodu talii do obwodu bioder. Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego było ściślej związane ze wskaźnikami otyłości trzewnej, niż ze wskaźnikami otyłości ogólnej - nawet u kobiet z prawidłowym indeksem masy ciała (BMI) obserwowano wzrost ryzyka dla powiększającego się obwodu talii [7].

Udokumentowana zależność pomiędzy rosnącym indeksem masy ciała (BMI), a śmiertelnością całkowitą i sercowo-naczyniową, nie ma ona jednak charakteru

uniwersalnego. Na przykład, wprawdzie otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca, to jednak u chorych z już postawionym rozpoznaniem niewydolności serca rokowanie jest gorsze przy prawidłowym BMI niż przy nadwadze lub otyłości [9].

Redukcja masy ciała w celu leczenia otyłości i jej konsekwencji wydaje się logicznym i naturalnym postępowaniem. Redukcja masy ciała o 10% powoduje wiele korzystnych zmian w zakresie układu krążenia: zmniejsza się przerost lewej komory serca i zagrożenie chorobą wieńcową i nagłym zgonem, następuje obniżenie ciśnienia tętniczego, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego i LDL oraz triglicerydów we krwi.

Występują cztery podtypy otyłości: otyłość z ryzykiem metabolicznym, otyłość u osób metabolicznie zdrowych (20%) i otyłość u osób z należną masą ciała ale z metabolizmem otyłych (dużo tkanki tłuszczowej trzewnej, insulinooporność, mały wydatek energii wysiłkowy). Czwartą grupę stanowią ludzie szczupli zdrowi metabolicznie. Metaboliczna otyłość z prawidłową masą ciała występuje u ok. 13-18% w przedziale wieku 20-40 lat i jest trudna do zidentyfikowania. Wykazano w tej grupie osób występowanie obniżonego wydatku energetycznego poposiłkowego, co może być jedną z przyczyn tego zespołu, a także obserwowano obniżone magazynowanie tłuszczu w tkance tłuszczowej przy wzroście magazynowania w mięśniach i wątrobie [12].

Patomechanizm, jaki leży u podstaw otyłości bez zaburzeń metabolicznych nie został wyjaśniony, ale zebrane dane sugerują mniejsze gromadzenie lipidów w tkance tłuszczowej trzewnej, komórkach wątrobowych oraz komórkach mięśniowych. Kwasy tłuszczowe sprawniej i w większym stopniu gromadzone są w pozostałej magazynowej tkance tłuszczowej, nie wywierając niekorzystnych zjawisk fizjologicznych. Nie wiadomo jak (i czy?) leczyć otyłość bez zmian metabolicznych. Nie została określona również rola wysiłku fizycznego. Wykazano natomiast, że redukcja masy ciała w tej grupie paradoksalnie może zmniejszyć insulinowrażliwość. Istotne jest więc uświadomienie faktu występowania dużego odsetka otyłych bez zaburzeń metabolicznych, którym nie należy automatycznie narzucać wówczas wypracowanych dla osób otyłych form leczenia, ponieważ taka terapia może mieć odwrotny efekt [13].

Czynnikami ryzyka występowania otyłości z zaburzeniami metabolicznymi są: niska masa urodzeniowa oraz niska masa ciała w pierwszym roku życia, wzrost rozmiarów adipocytów towarzysząca insulinooporności oraz wzrost depozytu tłuszczu trzewnego wyprzedzający objawy metaboliczne. Częstość występowania zespołu insulinooporności wzrasta powyżej 20 roku życia z 25 %, do powyżej 40% w wieku po 60 roku. Choroba koniecznie musi być leczona.

Wśród amerykańskich dorosłych powyżej 20 roku życia zaburzenia metaboliczne występowały u 23.5% osób z należną masą ciała, a jednocześnie 51.3% osób z nadwagą i 31.7% osób otyłych nie miało istotnych zaburzeń metabolicznych. Czynniki w sposób niezależny korelującymi z występowaniem zaburzeń metabolicznych u osób z prawidłową masą ciała były: starszy wiek, niższy poziom aktywności fizycznej, palenie papierosów i większy obwód w pasie. Z kolei z brakiem zaburzeń metabolicznych (0 lub 1 czynnik) u osób z nadmiarem kilogramów były: młodszy wiek, wyższy poziom aktywności fizycznej, spożywanie umiarkowanych ilości alkoholu oraz mniejszy obwód w pasie [11].

Przyczyny otyłości są złożone, ale dominującą rolę odgrywa wśród nich kombinacja:

predyspozycji genetycznych (metabolizm), sposobu odżywiania (diety), poziomu aktywności fizycznej oraz czynników środowiskowych, do których należą aspekty społeczno-ekonomiczne, kulturowe oraz stan emocjonalny (stres). Związek zaburzeń masy ciała ze zwiększonym ryzykiem umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych został potwierdzony w dużych badaniach populacyjnych.

Zapobieganie otyłości na poziomie populacyjnym powinno być ukierunkowane na grupy zwiększonego ryzyka jej występowania i powinno uwzględniać czynniki ryzyka związane ze stylem życia. Szczególnie istotne w strategii populacyjnej wydaje się propagowanie zalet karmienia piersią, dbałość o odpowiedni asortyment żywności w stołówkach szkolnych, spożywanie posiłków w pomieszczeniach bez odbiornika telewizyjnego, troska odpowiednich władz o stworzenie bezpiecznych miejsc do zabawy poza domem jako alternatywy dla oglądania telewizji i gier komputerowych.

Piśmiennictwo:

1. Gaziano J.M.: Fifth phase of the epidemiologic transition. The age of obesity and inactivity. *JAMA* 2010; 303: 275-276.
2. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study, *Circulation* 1983; 67: 968-977
3. Keys, A., A. Menotti, M. J. Karvonen, C. Aravanis, H. Blackburn, R. Buzina, B. S. Djordjevic, A. S. Dontas, F. Fldanza, M. H. Keys, D. Kromhout, S. Nedeljkovic, S. Punsar, F. Seccareccia, and H. Toshima. The diet and 15-year death rate In the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-15
4. Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chałas K., Głuszek J., Tendera M., Waśkiewicz A., Kurjata P., Wyrzykowski B.: Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 6 (supl. 4).
5. Gawlik A., Zachurzk-Buczyńska A., Małecka-Tendera E.: Powikłania otyłości u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia Otyłość Zaburzenia Przemiany Materii*, 2009; 5: 19-27.
6. Whitaker R.C., Wright J.A., Pepe M.S., Seidel K.D., Dietz W.H.: Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 1997; 337: 869-873.
7. Cameron A.J., Zimmet P.Z.: Expanding evidence for the multiple dangers of epidemic abdominal obesity, *Circulation* 2008; 117: 1624- 1626.
8. Balkau B. i wsp. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) *Circulation*, 2007; 116: 1942-1951.
9. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O.: Obesity and cardiovascular disease. Risk factor, paradox and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925-1932.
10. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L., Kodama K., Retzlaff B.M., Brunzell J.D., Shofer J.B., Fish B.E., Knopp R.H., Kahn S.E.: Intra-abdominal fat is a major determinant of the national cholesterol education program adult treatment panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-2094.
11. Rachel P. Wildman i wsp. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering, *Arch Int Med* 2008; 168: 1617
12. Paterson J.M. , Morton N.M, Fievet C, Kenyon C.J., Holmes M.C., Staels B., Seckl J.R., John J. Mullins J.J.: Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *National Academy of Science of the USA*, 2004; 101: 7088-7093.
13. Karelis A.D.: Metabolically healthy but obese individuals, *Lancet* 2008; 372: 1281