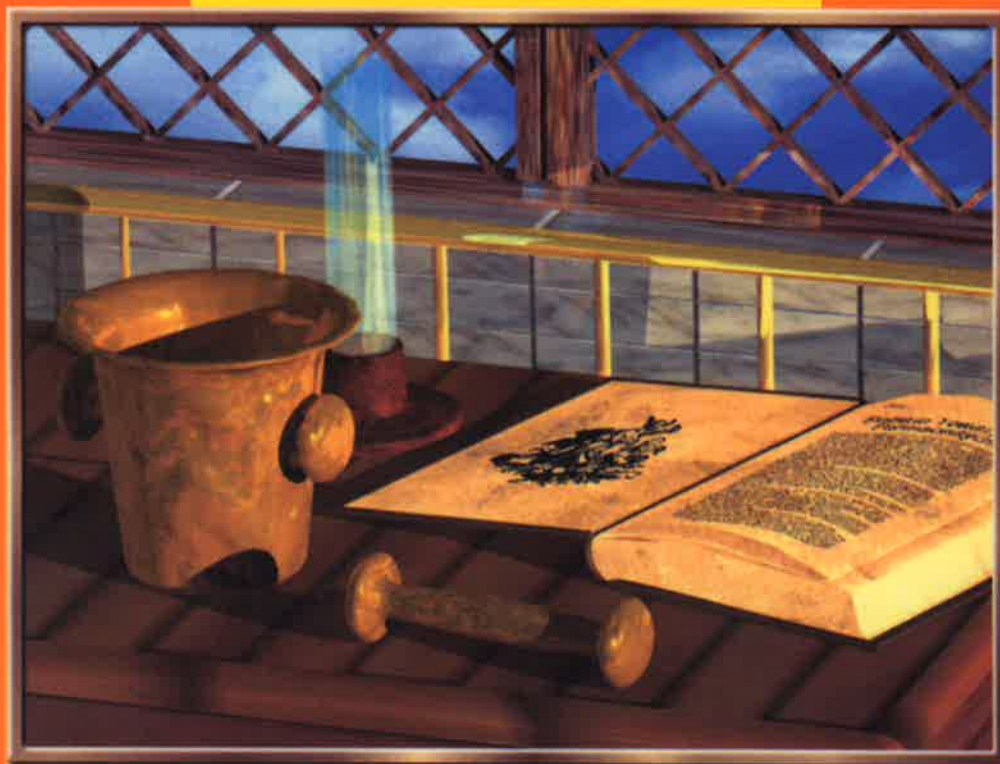


Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 18 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 18
2012**

Wrocław 2013

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

Komitet Organizacyjny
zebrań naukowo-szkoleniowych
w 2012 roku
Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Katarzyna Małolepsza-Jarмоłowska
dr Olaf Gubrynowicz

Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis

Przedruk z czasopisma „Farmacja Polska”
wyłącznie za zgodą wydawnictwa



Wspomnienie o magister farmacji Janinie Samsonowicz

Pamięć o Pani magister Janinie Samsonowicz jest nadal bardzo żywa. Środowisko farmaceutyczne wspomina Panią Magister jako osobę bardzo miłą, sympatyczną, życzliwą zawsze gotową do pomocy innym. Do otoczenia wносиła dużą dawkę subtelного humoru, co ułatwiało współpracę.

Apteka nie stanowiła tylko jej jedyneгo miejsca codziennej pracy, ale również dużo czasu poświęcała działalności społecznej dla zawodu farmaceutycznego. Była również zawsze gotowa by włączyć się do współpracy na rzecz Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Odejście Pani magister Janiny Samsonowicz, osoby bardzo cenionej i powszechnie poważanej w środowisku jak i Członka naszego Oddziału Towarzystwa bardzo poruszyło środowisko farmaceutyczne naszego regionu. Dowodem tego byli liczni farmaceuci towarzyszący w Jej ostatniej drodze.

W obecności rodziny i bliskich, władz Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej i Zarządu Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego spoczęła na cmentarzu św. Rodziny przy ul. Smętnej we Wrocławiu. Jakże często można tu spotkać migocące płomyki pamięci.

Magister Janina Samsonowicz z domu Budnicka urodziła się 15 września 1922 r. w Pińsku na Podlasiu. Z naszego środowiska farmaceutycznego we Wrocławiu odeszła na zawsze w dniu 7 października 2011 r.

W 1950 r. ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym AM we Wrocławiu.

Pracę zawodową rozpoczęła zgodnie z nakazem pracy w przedsiębiorstwie zarządzającym aptekami na Dolnym Śląsku. Początkowo pracowała w kilku aptekach otwartych zdobywając doświadczenie zawodowe. W 1956 roku podjęła się organizacji Apteki Leków Zagranicznych dokonującej skupu leków od ludności otrzymującej je z zachodu, którą prowadziła do momentu jej przemianowania w 1978 r. na Aptekę Leków Gotowych. Kierując nią nadal jako nową jednostką do zakończenia działalności zawodowej w 1990 r.

Pracując w utworzonej Aptece Leków Zagranicznych Pani mgr Janina Samsonowicz dała się poznać jako doskonały organizator i społecznik. Dzięki Jej staraniom i zaangażowaniu w dystrybucji leków szczególnie potrzebnych a nieosiągalnych w kraju przyczyniła się do ratowania zdrowia i życia wielu chorym. Organizowała spotkania z leka-

rzami w celu ich zapoznania z asortymentem dostępnych specyfików i możliwością ich stosowania. Spotkało się to z dużym zainteresowaniem wśród lekarzy, często zasięgając porad u Pani Magister. Jej praca stanowiła znaczącą pomoc dla chorych w tamtym okresie.

Dobro zawodu farmaceutycznego i jego przyszłość stanowiło zawsze jej stałą troskę. Nie unikała trudnych zadań, podejmowała je z pełnym zaangażowaniem i odpowiedzialnością.

Minister Zdrowia i Opieki Społecznej powołał Ją do pełnienia funkcji zastępcy Rzecznika Dobra Służby Zdrowia Okręgowej Komisji Kontroli Zawodowej Urzędu Miasta i ówczesnego Województwa Wrocławskiego.

Pani magister Janina Samsonowicz była w pełni przygotowana do pełnienia podejmowanych obowiązków pod względem merytorycznym dzięki stałemu pogłębianiu i poszerzaniu swej wiedzy z zakresu wielu dziedzin związanych z farmacją. Dzięki zdobytej wiedzy oraz pracowitości uzyskała II stopień specjalizacji z zakresu farmacji aptecznej. Zdobytą wiedzę nie zachowywała tylko dla siebie, dzieliła się nią chętnie z młodym pokoleniem aptekarzy zachęcając ich swym przykładem do doskonalenia swoich umiejętności zawodowych.

Dużo energii wkładała w działalność na rzecz Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Była jego aktywnym członkiem, zasiadając w jego Zarządzie Oddziału pełniła dodatkowo funkcję Skarbnika Oddziału. Wielokrotnie reprezentowała Oddział jako delegat na Walnym Zgromadzeniu Delegatów Zarządu Głównego Towarzystwa. Brała udział w egzaminach specjalizacyjnych jako członek komisji z ramienia Towarzystwa Farmaceutycznego. Do dziś pamiętają Ją farmaceuci jako osobę obiektywną i życzliwą w trakcie egzaminu.

Z Jej inicjatywy jak i również Jej starań została przy Wrocławskim Oddziale Towarzystwa powołana Sekcja Aptek Otwartych. Biorąc pod uwagę Jej wkład pracy w organizację Sekcji powierzano Jej kolejno przez wiele kadencji funkcję przewodniczącej

W ramach Sekcji organizowała spotkania i konferencje. Propagowanie na forum Sekcji najnowszej wiedzy z zakresu nowych leków i nowych terapii wpłynęło niewątpliwie mobilizująco na wielu praktyków i na ich udział w kursach doskonalenia poddyplomowego oraz na podejmowanie postępowania specjalizacyjnego.

Pełna energii i zapału do pracy, była bardzo zaangażowana społecznie. Udzielała się bezinteresownie na wielu płaszczyznach zawodu farmaceutycznego. Pomimo przejścia na emeryturę nadal prowadziła bardzo aktywną działalność społeczną.

Po reaktywacji samorządu aptekarskiego przez dwie kadencje wykonywała obowiązki Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej, co było dowodem zaufania farmaceutów dla Jej rzetelności i etycznego postępowania.

Doceniając Jej obiektywizm i odpowiedzialność powierzono Jej również w czasie jednej kadencji funkcję przewodniczącej Okręgowego Sądu Aptekarskiego.

Była członkiem Zarządu Klubu Seniora Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej włączając się w pełni w jego działalność organizacyjną i społeczną.

W ramach działalności Klubu uczestniczyła w organizowaniu Kontaktów Wsparcia potrzebującym koleżankom i kolegom. Ta działalność zapisała się trwale w pamięci nie

tylko osób potrzebujących pomocy rzeczowej, ale zwłaszcza wsparcia psychicznego w szczególności u osób samotnych.

Jako ceniona i niezwykle popularna farmaceutka otrzymała szereg nagród, wyróżnień i odznaczeń.

W uznaniu zasług Pani mgr Janiny Samsonowicz dla Wrocławskiego Oddziału Towarzystwa jak również Zawodu Farmaceutycznego oraz rozwoju młodej kadry aptekarskiej została uhonorowana Medalem im. mgr Ignacego Łukasiewicza, który otrzymała w 1980 r.

W wyniku przeprowadzonej ankiety wśród farmaceutów przez redakcję „Farmacja Polska” w 1979 r. Pani Magister została wyróżniona tytułem „Farmaceutki Roku”.

Za zasługi dla Zawodu i Samorządu Farmaceutycznego przyznano Jej Medal im. prof. Bronisława Koskowskiego. Samorząd Aptekarski wyróżnił Ją Złotą Odznaką Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej.

Z pośród wyróżnień i odznaczeń państwowych otrzymała Krzyż Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski, Złoty i Srebrny Krzyż Zasługi oraz Odznakę za Wzorową Pracę w Służbie Zdrowia i Odznakę Budowniczy Wrocławia.

Pani mgr Janina Samsonowicz pozostanie w naszej pamięci jako wzór pracowitości, sumienności, uczciwości, życzliwości oraz pełnego oddania pracy zawodowej i społecznej.

Dopalacze – czy rzeczywiście bezpieczne?

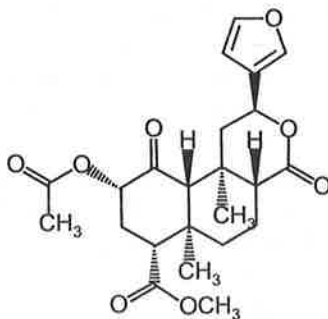
Dopalacze to termin (potoczny), określający substancje bądź ich mieszanki o działaniu psychoaktywnym, znajdujące się na liście produktów kontrolowanych przepisami ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Spożycie ich ma na celu wywołanie w organizmie jak najwierniejszego efektu narkotycznego substancji zdelegalizowanych. Dopalacze są nierozdzielnie połączone z terminem „dopingu”. Praktyki, mające na celu wzmożenie siły, pokonanie uczucia zmęczenia są tak stare, jak ludzkość. Już w czasach prehistorycznych, stosowano różne używki aby poprawić swoją sprawność fizyczną. Problem „dopingu” obecny był również w starożytnej Grecji. Atleci bardzo często posiłkowali się specjalną dietą i grzybami halucynogennymi w celu poprawienia wydolności fizycznej. Rozliczne działania wojenne i związana z tym konieczność wykazywania sprawności bojowej, fizycznej i odporności psychicznej, dostarczają także wielu dowodów stosowania wszelkiego rodzaju środków pobudzających. Kroniki wojenne notują wiele metod pobudzania waleczności żołnierzy, a także uśmierzania bólu. Pomimo, iż problem „dopingu” istnieje od zarania dziejów to dopiero w latach 1963-65 powstały pierwsze regulacje antydopingowe. Problem tzw. dopalaczy ma charakter ogólnoswiatowy (1). Borykają się z nim co najmniej od połowy lat 70. XX w. Stany Zjednoczone, Kanada, Australia i większość krajów Unii Europejskiej. Do 2008 roku dopalacze w Polsce występowały sporadycznie w sklepach internetowych ze sprzedażą wysyłkową. Zjawisko miało ograniczony charakter. Pierwszy stacjonarny sklep został otwarty w Łodzi w roku 2008, należący do sieci sklepów firmy Word Wide Supplements Importer z siedzibą w Manchesterze (2). Fakt ten wywołał szeroką debatę społeczną i wzbudził zainteresowanie mediów, społeczności lokalnej oraz władz. Okazało się, że nie ma prawnych instrumentów pozwalających na zamknięcie sklepu. Oferowane produkty sprzedawane były pod szyldem wyrobów kolekcjonerskich. Do końca 2008 roku otwarto już ponad 40 stacjonarnych sklepów. Dopalacze stały się problemem na skalę kraju, stąd zaistniała pilna konieczność legislacji tego zjawiska. Konsekwencją był nowelizacja ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, w której poszerzono liczbę substancji kontrolowanych i na listę wprowadzono 17 roślin i ich produktów najczęściej występujących w składzie dopalaczy oraz syntetyczny kanabinoid JWH-018 (3). Nowelizacja weszła w życie w dniu 8 maja 2009 roku. Jej celem było ograniczenie handlu dopalaczami. Niestety w miejsce zakazanych substancji pojawiły się nowe. W roku 2009 liczba sklepów oferujących w sprzedaży dopalacze wzrosła do 264. W 2010 r. zidentyfikowano 170 internetowych sklepów z narkotykami, w których oferowano zarówno „legalne dopalacze”, jak i grzyby halucynogenne. Obrót hurtowy i detaliczny dopalaczy prowadzony jest i/lub był za pośrednictwem wyspecjalizowanych sklepów typu „smart shop” lub na specjalnie utworzonych stronach internetowych adresowanych do młodych odbiorców.

Określenie „smart shop” wywodzi się od nazwy oferowanych produktów „smart drugs” – definiowanych jako inteligentne leki, które mają wpływ na rozszerzenie funkcji poznawczych. Jednakże pod tą nazwą kryją się środki o szkodliwym działaniu na organizm. Określenie „smart” przed nazwą rzekomo ma odnosić się do wzmacniania funkcji poznawczych po zażyciu dopalaczy. W specjalistycznych sklepach - „smart shops” – do kupienia są poza nimi rozmaite akcesoria (fajki, fajki wodne etc.), literatura. Substancje te są reklamowane czy nawet promowane, jako bezpieczna (!) alternatywa dla narkotyków.

W dopalaczach zawarte są substancje pochodzenia naturalnego (ziołowe) lub /oraz syntetyczne – „party pills” (stymulanty, relaksanty, psychodeliki, halucynogeny. Mieszanki ziołowe występują jako susz roślinny często w postaci skretów. Niektóre mieszanki ziołowe mają w swoim składzie nawet do 10 różnych roślin zawierających różne alkaloidy o działaniu psychoaktywnym. Paląc mieszanek ziołową wprowadzamy do organizmu wiele różnych substancji oraz bliżej nieokreślone produkty spalania. Jednoczesne oddziaływanie na organizm i na umysł substancji o różnym lub wręcz przeciwnym działaniu może być niebezpieczne i nieprzewidywalne w skutkach. Mieszanki ziołowe można łatwo przedawkować. Skład mieszanek ziołowych jest różny w każdym produkcie. Producenci mieszanek ziołowych starają się wzmocnić ich działanie nie biorąc pod uwagi bezpieczeństwa i szkodliwości ich zażywania.

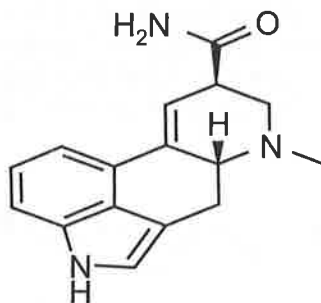
Rośliny występujące w dopalaczach ziołowych

Szałwia wieszcza (*Salvia divinorum*) – gatunek byliny z rodziny *jasnotowatych* (*Lamiaceae* Lindl). Jej główny składnik aktywny to **salwinorina A** (**Rys.1.**) diterpen - stanowiący ok. 96% składników psychoaktywnych, zawarty głównie w liściach (4). Salwinorina A jest jedną z najsilniej działających substancji psychoaktywnych, które występują w przyrodzie (5). Działa aż 400 razy silniej od meskaliny. W przypadku zażywania jako dopalacz ma bardzo silne działanie psychoaktywne i halucynogenne, prowadzące do zaburzeń równowagi, utrata kontaktu z rzeczywistością, realistyczne wizje, sny na jawie. Nie jest wykluczone, że podobnie jak inne halucynogeny (np. LSD) może indukować choroby psychiczne. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano jej działanie przeciwbólowe, obniżające temperaturę ciała oraz antydepresyjne u zwierząt i ludzi. Są doniesienia literaturowe o możliwości zastosowania w leczeniu AIDS i w chorobie Alzheimera, schizofrenii i przewlekłych zespołach bólowych.



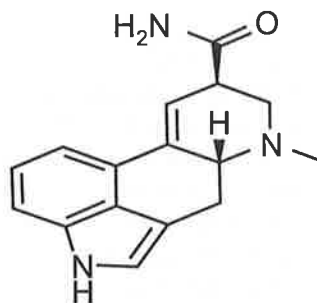
Rys. 1. Salwinorina A

Męczennica cielistą (*Mitragyna speciosa*)-kratom to powszechna nazwa liściastego drzewa. Mitragyna i jej hydroksylowe pochodne zawarte w kratomie są sprzedawane w sklepach z dopalaczami. Z kratomu wyizolowano do tej pory ponad 25 alkaloidów z których największy procent stanowi **mitragyna (Rys.2.)** (6). Mechanizm działania tego alkaloidu jest zbliżony do salwinoryna A. Preparat ten występuje w formie wysuszonych, sproszkowanych liści lub brunatnego, sproszkowanego ekstraktu w postaci kapsułek, który ma 30 razy silniejsze działanie niż susz. Kratom, uważany za łagodniejszą formę opium, wykazuje stymulujące i depresyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy (7). Przy częstym stosowaniu mogą wystąpić konsekwencje równoważne z przyjmowaniem opium łącznie z uzależnieniem. Potęguje działanie innych środków psychoaktywnych (7,8). Obniża sprawność psychomotoryczną co ma duże znaczenie przy kierowaniu pojazdem.



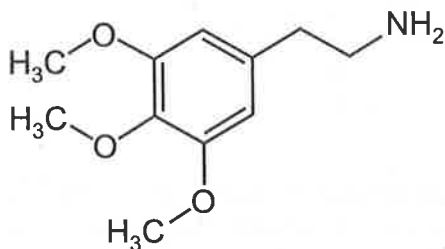
Rys. 2. Mitragynina

Powój hawajski (*Argyreia nervosa*) z rodziny powojowatych Convolvulaceae. Roślina rośnie w Afryce, Ameryce Środkowej, Azji południowej. Głównymi składnikami aktywnymi występującymi w nasionach tej rośliny są pochodne kwasu lizergowego – **ergina (Rys.3.)** zwana LSA-amid kwasu D-lizergowego. Syntetycznym odpowiednikiem LSA jest LSD. Działanie LSA jest 10-15 razy słabsze od LSD. W powoju hawajskim występują także inne alkaloidy (9). Działanie jest nieprzewidywalne i poszczególne osoby mogą w bardzo odmienny sposób reagować na te same dawki powoju, a nawet dwie kolejne dawki przyjęte przez tę samą osobę mogą wywołać diametralnie różne objawy działania (10). W miarę nasilania się działania psychodelicznego pojawia się nadwrażliwość na światło. Silne halucynacje wzrokowe związane są głównie z odbiorem barw i zaburzeniami w postrzeganiu kontrastu, może też pojawić się doświadczenie osobliwej umiejętności widzenia przez skórę pod strukturę tkanek. Występują też halucynacje słuchowe, bezsenność, silna potrzeba masowania swoich mięśni. Efekty odurzające nasilają się po ok. 2 godzinach od zażycia nasion i trwają od 4 do 14 godzin. Istnieją doniesienia o wystąpieniu ostrych stanów psychotycznych a nawet uporczywych myśli i działań samobójczych (11) Toksyczność nasion jest związana z obecnością glikozydów cyjanogenowych, które podczas żucia mogą uwalniać cyjanowodor.



Rys.3. Ergina9LSA, Amid kwasu lizergowego)

San Pedro (*Echinopsis pachanoi*) gatunek szybko rosnącego kaktusa kolumbowego występujący naturalnie w Peru i Ekwadorze. Głównymi składnikami aktywnymi są alkaloidy, pochodne fenyloaminy, główny z nich to **meskalina** (Rys.4.), a w mniejszych ilościach występuje także 3,4-dimetoksyfenyloetyloamina, 4-hydroksyl-3-metoksyfenyloetyloamina, 3-hydroksyl-4,5dimetoksyfenyloetyloamina, hordeina, a z innych biologicznie czynnych związków - tyramina. Meskalina działa halucynogennie poprzez powodowanie wzrostu aktywności 5-hydroksytryptaminy i prawdopodobnie dopaminy w mózgu (2,12).

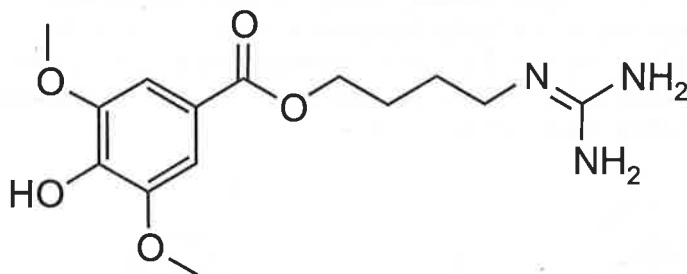


Rys.4. Meskalina (2-(3,4,5-trimetoksyfenylo)-etyloamina)

Pieprz metystynowy (*Piper methysticum*) znany też jako Kavakava - to roślina z rodziny pieprzowatych. Kava jest podobna do czarnego pieprzu, podobnie jak on posiada sercowate liście oraz kwiaty podobne do anturium. W smaku również przypomina nieco pieprz. Spożywana jest na ogół jako herbata ziołowa. Susz zawiera ponad sześć nierozpuszczalnych w wodzie styrylopironów, tzw kawalaktonów (m.in. metystycynę, jangoninę, kavainę i ich dihydropochodne (2). Działanie psychotropowe i spazmolityczne związane jest z obecnością kawalaktonów. W odróżnieniu od alkoholu pieprz metystynowy wyzwała stan beztroski i szczęścia oraz obniża skłonność do agresji, gniewu i hałasowania. W mniejszych ilościach pobudza elokwencję i podnosi wrażliwość na dźwięki, a w większych - stan podobny do zamroczenia alkoholowego, zaburzając chód. W bardzo dużych ilościach rozszerza źrenice oraz powoduje zaburzenia wzroku i słuchu. W wielu krajach *Kava-kava* jest stosowana jako rośliny produkt leczniczy i jako środek relaksujący. Wykazuje znikome działanie niepożądane i korzystny

wpływ na czas reakcji procesy myślowe. W dawkach terapeutycznych (niskich) nie wywołuje tolerancji i nie działa uzależniająco. Mimo że uważa się, że preparaty *Kava-kava* to substancje o znikomej hepatotoksyczności odnotowano kilkadziesiąt przypadków uszkodzenia wątroby (13,14,15).

Lion (*Leontis leonorus*) tradycyjnie zwana (*Dzika Dagga, Ogon Lwa, Ucho Lwa*) jest rośliną z rodzaju wargowatych (*Lamiaceae*) rośnie w Afryce Południowej i Wschodniej gdzie traktowana jest jako substytut konopi indyjskich. Charakteryzuje się czerwonymi lub pomarańczowymi kwiatami. Głównymi czynnymi składnikami aktywnymi są lakton sekwiterpenowe z grupy germanokranilidów (4). Dotychczas wyodrębniono alkaloidy: **leontynę i leonurynę (Rys.5.)** oraz żółciopędny di terpen - marubinę. Najczęściej występuje w postaci suszu lub ekstraktu z liści i/lub kwiatów. Występuje jako jeden ze składników mieszanek ziołowych. Działanie psychoaktywne ujawnia się podczas palenia liści, kwiatów czy zażywania ekstraktu. Najczęściej odczuwa się euforię, stymulację oraz efekty empatogenne. Lion posiada działanie uzależniające podobne do uzależnienia nikotynowego. Zaburza świadomość i percepcję, z tego powodu nie jest wskazane prowadzenie pojazdów ani obsługiwanie maszyn po zażyciu tej rośliny. Po przyjęciu większych dawek mogą pojawić się nudności i wymioty, czasami także napięcie mięśni. W badaniach eksperymentalnych wykazano hepato - i neurotoksyczność preparatów(17).



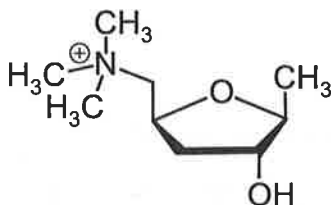
Rys. 5. Leonuryna (4-Hydroksy-3,5-dimethoxybenzoic acid 4-guanidinobutyl ester)

Kaleja trójkrotnie listna (*Calea ternifolia, C. zacatechichi*) roślina wieloletnia z rodziny astrowatych (*Astraceae*). Występuje w niektórych rejonach Meksyku oraz Ameryki Środkowej. Określana jest mianem *Drem Herb, liści bogów* lub *gorzka trawa*. Głównymi związkami aktywnymi tej rośliny są laktony sekwiterpenowe. Najważniejszym jest **caleicyna** będąca produktem kondensacji kwasu p-hydroksyl-amino-cynamonowego i juneolu. Inne związki posiadające aktywność biologiczną to: calaksyna, ciliaryna, 1-beta-acetoksyzakatechinolid, 1-oksyzakatechinolid, caleokromeny A i B, Calina A i B, caleicyna I i II, aka cetyna, O-metyloakacetyna. *Calea zacatechichi* ma działanie zbliżone do marihuany, lekko euforyzujące oraz wpływa na nasilenie aktywności mózgu podczas snu. Może wywoływać różne reakcje alergiczne. Symptomy mogą obejmować ogólne osłabienie fizyczne, zawroty głowy, senność, mdłości, wymioty, wysypkę, puchnięcie, podrażnienie skóry (2,18).

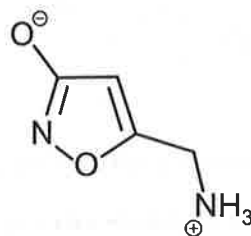
Krasnodrzew pospolite (*Erythroxylon coca*) należy do rodziny krasnodrzewowatych *Erythroxylaceae*. Składnikiem czynnym jest kokaina pozyskiwana z liści różnych

gatunków. Kokaina pobudza ośrodki kory mózgowej powodując wzrost pobudliwości psychoruchowej z pozorną poprawą samopoczucia. Pojawiają się różne stany euforii oraz omamy z towarzyszącym wytrzeszczem gałek i rozszerzeniem źrenic. Objawy te przechodzą w napady szału lub drgawki. Poprawa samopoczucia, a także pobudzenie seksualne prowadzi do wyczerpania psychicznego, depresji, zaburzeń snu oraz objawów uszkodzenia toksycznego OUN. Stosowanie wziewne tzw. "crack" prowadzi do bardzo silnego uzależnienia z szybko pojawiającymi się stanami lękowymi, podejrzliwością, mania prześladowczą i agresją (9). U tych osób obserwuje się zaburzenia czynnościowe w układzie sercowo-naczyniowym jak arytmia, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawału i niedotlenienia mózgu.

Fly agaric (*Amanita muscaria*) -muchomor czerwony lub plamisty grzyb z rodziny muchomorowa tych *Amanitaceae*. Najczęściej występuje w postaci suszu kapelusza grzyba o różnym rozdrobnieniu. Żucie świeżych lub wysuszonych owocników oraz wypijanie z nich wywarów wywołuje stan odurzenia, który początkowo przypomina stan upojenia alkoholowego. Następnie występują halucynacje wzrokowe i słuchowe. Czasem pojawia się również pobudzenie psychomotoryczne, które przechodzi w napady szału, charakteryzujące się nadmiernym rozdrażnieniem i wściekłością. Może występować nadmierna wrażliwość wszystkich zmysłów (2). Wszystkie wymienione objawy należy uznać za objawy zatrucia substancjami czynnymi muchomora czyli muskaryną (**Rys.6.**) i muskardyną oraz związkami o działaniu przeciwnym - kwasem ibotenowym i muscymolem (**Rys.7.**). Inny składnik - bufotenin odpowiedzialny jest za działanie halucynogenne grzyba. W ciężkich zatruciach mogą wystąpić skurcze, głęboka śpiączka z obniżeniem ciśnienia krwi i zaburzeniami oddechu (9).



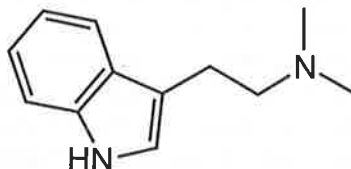
Rys. 6. Muskaryna



Rys. 7. Muscymol

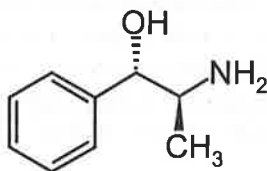
Banisteria kapi (*Malpighiaceae*) roślina z rodziny gwiazdkowatych, występuje w północnej części Ameryki Południowej, Ameryki Środkowej i Antyli. W języku ludów zamieszkujących te tereny jej nazwa oznacza "pnące śmierci", "pnące duchów". Głównymi składnikami biologicznie czynnymi tej rośliny są N,N-dimetylotryptamina (DMT), tetrahydroharmina (THN), harmalina i harmina (19,20,2). **Dimetylotryptamina** (**Rys.8.**) jest pochodną tryptaminy o działaniu halucynogennym podobnym do LSD. Nasiona można zwyczajnie pogryźć i zjeść, kiedy powoduje olbrzymie dolegliwości żołądkowe (8). Po spożyciu występują: barwne wizje i sny, akustyczne omamy, epileptyczne skurcze, wymioty, biegunka. Wykazuje działanie psychoaktywne po wstrzyknięciu, wdychaniu dymu, podaniu donosowym i po podaniu doustnym ale tylko wtedy, gdy przyjmowana jest łącznie z inhibitorami monoaminooksydazy. DMT powoduje: intensywne efekty wizualne, wyraźne

zmiany percepcyjne, euforię, zaburzenie odczuwania upływu czasu, halucynacje słuchowe, wrażenia erotyczne.



Rys. 8. Dimetylotryptamina (DMT)

Czuwaliczka jadalna (*Catha edulis*) *kata* jest zimozieloną rośliną z rodziny dławiszowatych (*Celastraceae*), występuje w Afryce Wschodniej i na półwyspie Arabskim. Liście tego gatunku są stosowane jako środek pobudzający i dopingujący w krajach arabskich, głównie w Jemenie (9). Zawiera **katynę -D-norpseudoefedrynę** (Rys.9.) (inhibitor MAO o działaniu podobnym do amfetaminy) oraz katynonopodobne, lecz silniejsze działanie od katyny (22). Zwiększa poziom dopaminy w mózgu poprzez oddziaływanie na synapsy adrenergiczne (23,24). Żucie liści czuwaliczki może zwiększać ryzyko zawału serca szczególnie u osób podatnych na to schorzenie, jak również może prowadzić do niedotlenienia mięśnia sercowego. Odnotowano przypadki udaru mózgu u osób żujących liście. *Katynon cathinonum* to tzw. herbata abisyńska, która powoduje gadatliwość i euforię, wywołuje uczucie egzaltacji i wrażenie wyzwolenia z upływu czasu i przestrzeni, hamuje łaknienie i prowadzi do uzależnienia psychicznego (9).



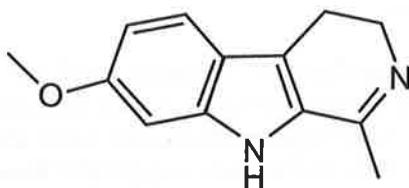
Rys. 9. Katyna (D-norpseudoefedryna)

Mimosa tenuiflora znana też jako *Mimosa hostilis* to wieloletni zimozielony krzew, naturalnie występujący na północnowschodnich terenach Ameryki Południowej i Meksyku. Różne produkty z kory tego krzewu są używane w Ameryce Środkowej do leczenia ran i oparzeń skóry oraz owrzodzeń nóg (26,2). Stosowana zewnętrznie nie powoduje żadnych działań niepożądanych. Głównym składnikiem zawartym w korze są taniny (27). Za działanie psychoaktywne odpowiada alkaloid fitoindolowy - **yuremamina** izolowany z kory tego krzewu. W północnowschodniej Brazylii wytwarza się napój yurema stosowany w celach medycznych i religijnych oraz DMT (dimetylowa pochodna tryptaminy, psychodeliczna substancja psychoaktywna) zawarte w korzeniu w ilości do 1%. Roślina ta nie zawiera inhibitorów MAO, dlatego podawana jest łącznie np. z harmaliną (28). W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach obserwowano pewne działania teratogenne nasion *Mimosa Tenuiflora* (25).

Nymphaea caerulea (*Nymphaea caerulea*), zwana egipską niebieską lilią od starożytności stosowana była do produkcji perfum, jak również w aromaterapii. Produkty z kwiatów tej rośliny były wykorzystywane w obrzędach religijnych przez Egipcjan i Majów (29). Obecnie wykazano, że ma ona działanie psychoaktywne. 5-10 gram kwiatów powoduje: lekkie pobudzenie, przyspieszenie procesów myślowych i spotęgowanie percepcji wzrokowej, lekkie wizje przy zamkniętych oczach. Za działanie to odpowiedzialna jest lucyferyna i porfina. Z kwiatów *Nymphaea caerulea* wyizolowano 8 związków chemicznych o potwierdzonym działaniu antyoksydacyjnym (2).

Rivea corymbosa gatunek pnącza występujący naturalnie w Ameryce Południowej i Meksyku. Zawiera on w znacznym stężeniu alkaloid ergo linowy. Erginę (LSA) (Rys.3.), substancję halucynogenną zbliżoną w budowie i działaniu do LSD. LSA nie powoduje takich halucynacji jak LSD, działa raczej nasennie i powoduje marzenia sennie. Osoby spożywające alkaloidy z tej rośliny czują się depresyjnie, smutnie. U kobiet ciężarnych spożywających preparaty z tej rośliny może zachodzić do zaburzeń rozwoju płodu. U osób z historią schizofrenii w rodzinie, spożywanie *Rivea corymbosa* może prowadzić do wystąpienia tego schorzenia (2,30).

Ruta stepowa (*Peganum harmala*), sukulencja z rodziny parolistowatych (*Zygophyllaceae*). Rośnie w Północnej Afryce, na Bliskim Wschodzie oraz w Basenie Morza Śródziemnego. Nasiona oraz korzenie zawierają alkaloidy harmalina, harmina, harmalol, harman, a także isopeganina, dipegen oraz śladowe ilości tetra-hydro-harmaliny (31,32,33). Głównym składnikiem psychoaktywnym ruty stepowej jest **harmalina** (Rys. 10.) działająca jako inhibitor monoaminooksydazy (MAO). Po wypiciu wywaru obserwuje się zaburzenia pamięci (szczególnie krótkoterminowej), euforia i lekkie zmiany w polu widzenia, abstrakcyjne myśli, przy zamkniętych oczach wizje. Badania kliniczne pacjentów przyjmujących duże ilości wywaru z ruty stepowej wskazują na jej działanie neurotoksyczne i hepatotoksyczne (34). Preparaty z nasion ruty stepowej wykazują działanie rozkurczowe, przeciwbólowe i przeciwmiażdżycowe kiedy wynika z przeciwutleniających właściwości alkaloidów w niej zawartych (35).



Rys. 10. Harmalina

Psychotria viridis (*psychodoria viridis*) znana też jako *Chacrunato* krzew z rodziny marzanowatych (*Rubiaceae* Juss). Zawiera indolowe alkaloidy o działaniu psychoaktywnym: DMT w stężeniu do 0,61% oraz harminę i harmalinę (36,37). *Psychotria viridis* jest głównym składnikiem napoju Ayahuasca w południowej i centralnej części Ameryki Południowej. Palenie, wstrzykiwanie, wciąganie przez nos czy zażywanie doustnie z MAOI powoduje silne enteogeniczne doznania, które obejmuje intensywne efekty

wizualne, wyraźne zmiany percepcyjne, euforię, a nawet halucynacje, mogące przedstawiać rzeczywiste obrazy. Brak kontroli nad własnym ciałem stwarza poważne zagrożenia dla osób przyjmujących DMT.

Mieszanki ziołowe typu spice

Spice jest nazwa firmową dla mieszanin aromatycznych, psychoaktywnych ziół sprzedawanych w tzw. "smart shopach" w Europie, Kanadzie i w innych częściach świata od 2004 jako kadzidło, jak również przez Internet jako "ziołowa mieszanka do palenia". Chociaż producenci oficjalnie ostrzegają przed spożywaniem "Spice" przez ludzi, to zwykle SA one palone, ze względu na ich działanie zbliżone do konopi indyjskich (*Canabis sativa L.*) - kiedy zwykle powodowane jest głównie przez dodatek syntetycznych alkaloidów kanabinoidowych.

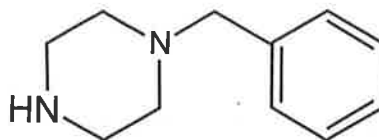
Wiele z tzw. Mieszanek ziołowych ma dodatek syntetycznych substancji psychoaktywnych, kleje, soda kaustyczna (składnik "kreta" do udrażniania rur), trutka na szczury, rozpuszczalniki, aceton. Nie zbadane jeszcze reakcje z innymi substancjami chemicznymi, w tym lekami, stanowią potencjalne zagrożenie dla zdrowia i życia użytkownika. Istnieją doniesienia o nasileniu/indukcji chorób psychicznych czy napadów drgawkowych po użyciu dopalaczy.

Substancje syntetyczne występujące w dopalaczach.

W dopalaczach najczęściej stosowanymi substancjami syntetycznymi są BZP (*N-bezylo-piperazyna*), TFMPP (*3-fluorometylofenylpiperazyna*), JWH-O18 (*naftalen-1-yl-1-pentylindol-3-yl*), mefedron (*4-metylometkatynon*)

Benzylopiperazyna i pochodne

BZP-N - bezylopiperazyna (Rys. 11.) - stymulant OUN działa podobnie do amfetaminy - została zsyntetyzowana w 1944 rok w Wielkiej Brytanii jako potencjalny środek zwalczający pasożyty u zwierząt. Od 2004 roku "moda" na ich używanie - jako tzw. legalnych substancji psychotropowych ("legal highs") - zaczęła się nasilać. BZP występuje w dwóch formach chemicznych: chlorowodorku (biały proszek) lub wolnej zasady (jasna żółto-zielona ciecz). Jest legalnie dostępna w sklepach internetowych oraz w fabrykach chemicznych. Grupy przestępcze ograniczają się do przystosowania jej do potrzeb użytkowników narkotyków poprzez tabletkowanie lub kapsułkowanie. Działania niepożądane: bóle brzucha, głowy, nudności, wymioty, kołatanie serca, napady drgawkowe (padaczkowe), brak apetytu, zmiany nastroju, rozdrażnienie, stany lękowe, dziwne myśli, bezsenność, dezorientacja (38).



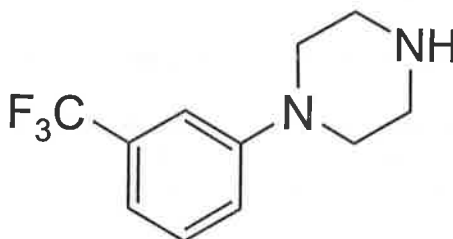
Rys. 11. Benzylopiperazyna

TFMPP - 3-fluorometylofenylpiperazyna (Rys.12.) - substancja psychoaktywna z grupy pochodnych piperazyny, o działaniu stymulującym. Występuje jako biały proszek. Najczęściej jednak występuje w połączeniu BZP pod postacią kapsułek lub tabletek.

Działania niepożądane: migreny, bóle głowy, utrata apetytu, bezsenność, wymioty, przyspieszenie tętna, odwodnienie organizmu. Może uzależniać.

Efekty działania piperazyn są bardzo podobne do amfetaminy i odejmują: pobudzenie, euforię, zwiększenie koncentracji oraz ogólne uczucie przyjemności.

Odbiór bodźców zewnętrznych, jak dotyk czy muzyka może być zintensyfikowany pod wpływem tych związków. Czas działania waha się zależnie od przyjętej dawki ale zwykle mieści się w granicach 6-10 godzin.



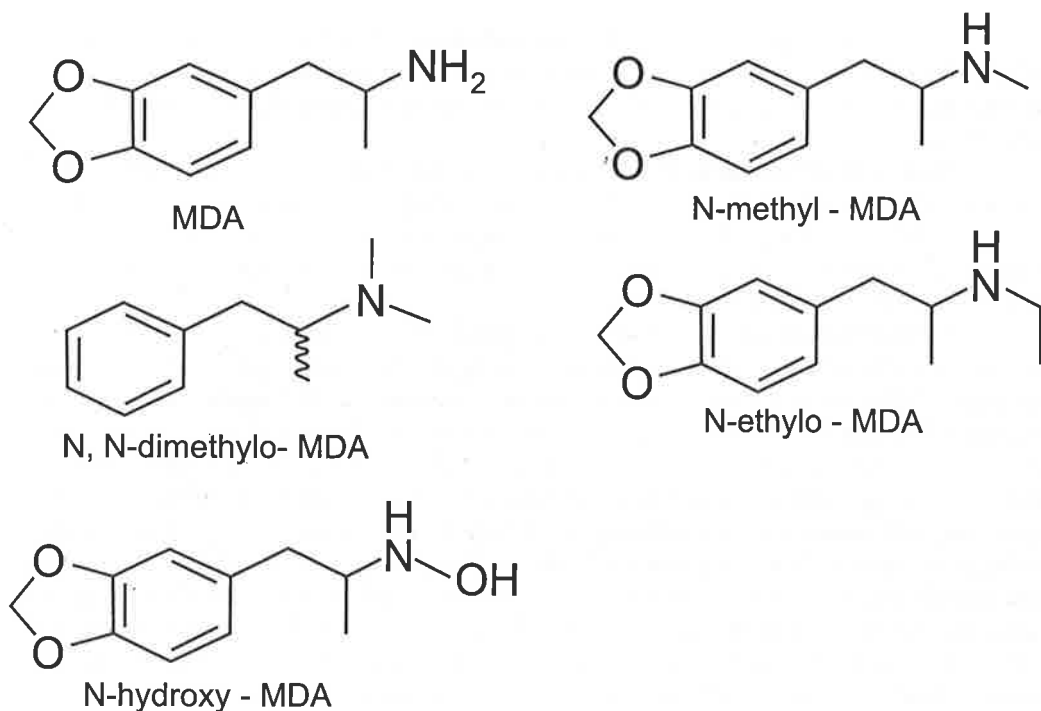
Rys. 12. TFMPP (3-fluorometylofenylpiperazyna)

Działanie BZP w połączeniu z TFMPP może przypominać MDMA, istnieją jednak pewne różnice. Piperazyny zwykle mają więcej efektów ubocznych niż pochodne fenyletyloaminy, w przypadku BZP są to: drgawki, podniesienie temperatury ciała, uczucie zagubienia, psychozy, bezsenność (czasem mogące trwać nawet 3 doby po przyjęciu dawki), tachykardia, mdłości, wymioty i bóle głowy.

W literaturze naukowej opisano przypadek uszkodzenia nerek po spożyciu 5 tabletek BZP, a także zgonów po spożyciu BZP w połączeniu z:

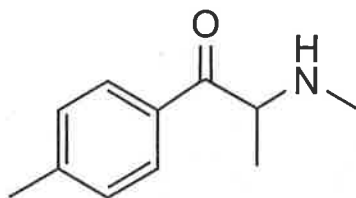
- MDMA (pigułki ekstazy, XTC) - półsyntetyczna substancja psychoaktywna o działaniu euforycznym, pochodna amfetaminy
- MDA (empatogenna substancja psychoaktywna z grupy fenetylamin) i alkoholem.

Z powodu tak dużej ilości efektów ubocznych piperazyny SA dużo mniej popularne, jak amfetamina czy met amfetamina (Rys.13.).



Rys. 13. Pochodne amfetaminy.

Mefedron (Rys. 14.) - entaktogenny stymulant - "sole do kąpieli", "białe proszki" - pod kontrolą prawną od 25.08.2010, pochodzi z Izraela, sprzedawany jako legalna "ekstazy".



Rys. 14. Mefedron 92-metyloamino-1-p-tolilopropan-1-on)

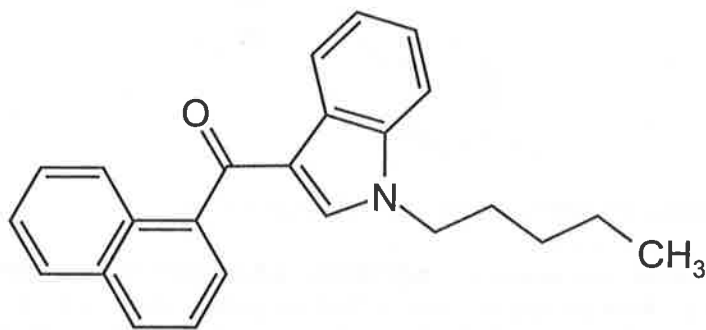
Mefedron jest czwartym najczęściej używanym w EU narkotykiem (po konopiach indyjskich, ecstazy i kokainie). Badania potwierdziły, że jest to niebezpieczna substancja psychoaktywna, pobudzająca, która prowadzi do uzależnień (9).

Działania niepożądane fizyczne mefedronu: kołatanie serca, podniesienie ciśnienia tętniczego krwi, zgrzytanie zębami, szczękocisk, oczopląs, podrażnienie śluzówek nosa, bóle i zawroty głowy, bóle w klatce piersiowej, drżenie rąk, nudności, drgawki, konwulsje, rozszerzenie źrenic.

Działania niepożądane psychiczne mefedronu: bardzo silna chęć zażywania kolejnych dawek, gonitwa myśli, spadek koncentracji, rozdrażnienie, bezsenność, niepokój mogący przejść w stany paranoidalne, huśtawka nastrojów, stany depresyjne, halucynacje i omamy.

Mefedron powoduje tachykardię, oczopląs, zaburzenia pamięci, wymioty, halucynacje, paranoje, pobudzenie i nadpobudliwość. Zażyciu mefedronu towarzyszy fatalne samo-poczucie, uczucie pustki, bezradności, a także bezsenność, szybkie bicie serca czy drgawki. Zanotowano kilka przypadków zgonów spowodowanych spożyciem mefedronu w połączeniu z alkoholem (2,9).

JWH-O18 (naftalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)metanon) (Rys.15.) jest syntetycznym kanabinoidem o działaniu zbliżonym do tetrahydro-kanabinoli (THC) ale krócej trwające. JWH-O18 jest agonistą receptora kanabinoidowego CB₂, a tylko w niewielkim stopniu CB₁. Jest on również inhibitorem enzymów cytochromu P-450, hamuje takie izoformy cytochromu P-450 jak: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 (9). Po wchłonięciu (po podaniu doustnym lub naskórnym) lub podaniu dożylnym nie gromadzi się w tkankach, ulega eliminacji na drodze biotransformacji i wydalania, a jego biologiczny okres półtrwania jest stosunkowo krótki i wynosi około 2 godzin. Dotychczas brak jest danych na temat jego toksyczności. W badaniach na zwierzętach po podaniu wysokich dawek (10 mg/kg) jest obserwowane porażenie oddychania, które może prowadzić do śmierci ale mechanizm tego działania nie jest w pełni wyjaśniony. JWH-O18 może powodować uzależnienie psychiczne oraz indukcję chorób psychicznych. Analogicznie do THC przedawkowanie ze skutkiem śmiertelnym jest niemożliwe. Brak jest na razie danych na temat skutków krótkotrwałego lub długotrwałego zażywania w tym uzależnienia, toksyczności i interakcji z innymi substancjami (39). Był on wykrywany w kadzidełkach sprzedawanych pod nazwą "Spice" po objęciu go kontrolą prawną został zastąpiony przez inne analogi jak np. JWH-O73. JWH-O18 w Polsce jest objęty kontrolą prawną.



Rys. 15. JWH-O18 (naftalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)metanon)

Podsumowanie

Głównym powodem sięgania po “dopalacze” przez nieletnich jest silny wpływ i presja rówieśników, problemy osobiste, rodzinne czy też w nauce, próba zwrócenia na siebie uwagi, brak samoakceptacji. Konflikty w domu lub szkole, wykluczenie z otoczenia kolegów, chęć pocucia się “dorosłym”, problemy natury emocjonalnej, zawód miłosny, poszukiwanie nienaturalnych wzmocnień.

Ludzi młodych należy uświadamiać, że dopalacze mogą być szkodliwe dla zdrowia: fizycznego, psychicznego i rozwoju młodego organizmu. Mogą powodować zachowania przestępcze i konflikty z prawem. Obniżają koncentrację uwagi, zaburzają procesy pamięci i obniżają wydolność umysłową. Mogą powodować depresję i inne nieprzyjemne stany (np.. lękowe). Wpływają pogarszająco na wygląd: pryszcze, matowe włosy, ziemista cera, wahania wagi. Negatywnie wpływają na rozwój seksualny. Powodują poczucie izolacji. Uzależniają.

Dopalacze to zło w czystej postaci, z którym należy walczyć, przed którym należy chronić przede wszystkim dzieci i młodzież aby dać im możliwość prawidłowego rozwoju i normalnego życia. Najważniejszym narzędziem walki z dopalaczami jest edukacja nie tylko dzieci i młodzieży ale również rodziców i pedagogów szkolnych. Ważne jest aby uwrażliwić oraz uświadomić całe społeczeństwo jak wielkie zagrożenie niesie za sobą zażywanie “dopalaczy”.

Piśmiennictwo

1. Szukalski B.: Narkotyki. Wyd. Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 2005
2. Piekoszewski W. Florek E.: Dopalacze. Przegląd Lekarski 2009, 66, 861
3. Ustawa z dnia 20 marca o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Dziennik ustaw Nr, 63, pozycja 520
4. Wacławik W. Strzałko Janeczko Z.: Rośliny psychoaktywne z rodziny Lamiaceae. Farm. Pol. 2005, 61, 467
5. Groer C.E Tidgwell K. Moyer R.A. I wsp.: An opioid agonist the does not induced micro-opioid receptor-arrestin interactions or receptor internalization. Mol. Pharmacol. 2007, 71, 549
6. Babu K. M., McCurdy C. R Boyer E.W. :Opioid receptors and legal high: Salvia divinorum and Kratom. Clin. Toxicol. 2008, 46, 146
7. Macko E. Weisbach J. Douglas B.: Some observations on the pharmacology of mitragynine. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1972, 198, 145
8. Takayama H.: Chemistry Takayama H.: Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the rubiaceous plant, Mitragynaspeciosa. Chem. Pharm. Bull. 2004, 52, 916
9. Jędrzejko K., Orlikowski P.: Dopalacze -podstępni zabójcy. Panacea, 2010, 33.
10. Borsutzky M., Passie T., Paetzold W. et al.: Hawaiian baby woodrose: (Psycho-) Pharmacologicaleffects of the seeds of *Argyreia nervosa*. A case orientated demonstration. Nervenarzt. 2002, 73, 892.
11. Gopel C. Maras A. Schmidt M. H. :Hawaiian babyrose Wood: case report of an argyreia nervosa induced toxic psychosis. Psychiatr. Prax. 2003, 30, 223.
12. Barry H. 3rd., Apel J.B.: Early preclinical studi em of discriminable sedative and hallucinogenic drug effects. Psychopharmacol. 2009, 203, 193.
13. Bilia A. R., Gallon S., Vincieri F.F.: Kava-kava and anxiety; growing knowledge about the efficacy and safety. Life Sci. 2002, 70, 2581.
14. Fu P.P., Xia Q., Guo L.: Toxicity of Kava kava. J. Environ. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev. 2008, 26, 89.
15. Teschke R. Schwarzenboeck A. Hehhermann K.H.: Kava hepatotoxicity; a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008, 20, 1182.
16. Maphosa V., Masika P., Adedapo A.: Safety evaluation of the aqueous extract of *Leonotis leonurus* shots In rats. Um. Exp. Toxicol. 2008, 27, 837.
17. Bienvenu E., Amabeoku G.J., Eagles P.K. et al.: Anticonvulsant activity of aqueous extract of *Leonotis leonurus*. Phytomed. 2002, 9, 217.
18. Diaz J.L., Contreras C.M.: Psychopharmacologic analysis of an alleged oneirogenic plant: *Caleazacatechichi*. Ayagoitia J. Ethnopharmacol. 1986, 18, 229.
19. Callaway J.C., Brito G.S., Neves E.S.: Phytochemical analyses of *Banisteriopsis caapi* and *Psychotriavidis*. J. Psychoactive Drugs. 2005, 37, 145.
20. Callaway J.C., Brito G.S., Neves E.S.: Phytochemical analyses of *Banisteriopsis caapi* and *Psychotriavidis*. J. Psychoactive Drugs. 2005, 37, 145.
21. Barker S.A., Monti J.A., Christian S.T.: N, N-dimethyltryptamine: an endo-

- genous hallucinogen. *Int. Rev. Neurobiol.* 1981, 22, 83.
22. Graziani M., Milella M.S., Nencini P.: Khat chewing from the pharmacological point of view: an update. *Subst. Use Misuse.* 2008, 43, 762.
23. Kalix P.: *Catha edulis*, a plant that Has amphetamine effects. *Pharm. Word Sci.* 1996, 18, 69.
24. Patel N.B.: Mechanism of action of cathinone; the active ingredient of khat (*Catha edulis*). *East. Afr. Med. J.* 200, 77, 329.
25. Medeiros R.M., de Figueiredo A.P., Benicio T.M. et al.: Teratogenicity of *Mimosa tenuiflora* seeds to pregnant rats. *Toxicon.* 2008, 51, 316.
26. Rivera-Arce E., Chavez-Soto M.A., Herrera-Arellano A. et al.: Therapeutic effectiveness of a *Mimosa tenuiflora* cortex extract in venous leg ulceration treatment. *J. Ethnopharmacol.* 2007, 109, 523.
27. Rivera-Arce E., Gattuso M., Alvarado R., Zarate E., Agüero J., Feria I., Lozoya X. Pharmacognostical studies of the plant drug *Mimosa tenuiflora* cortex. *J. Ethnopharmacol.* 2007, 25, 400.
28. Vespäläinen J.J., Auriola S., Tukiainen M. et al.: Isolation and characterization of yuarmimine, a new phytoindole. *Planta Med.* 2005, 71, 1053.
29. Emboden W.A.: Transcultural use of narcotic waterlilies in ancient Egyptian and Maya drug ritual. *J. Ethnopharmacol.* 1981, 3, 39.
30. Hoffman A., Tschertter H.: Isolation of lysergic acid alkaloids from the Mexican drug *ololiuqui* (*Rivea corymbosa* (L.) Hall. f.). *Experientia* 1960, 16, 414.
31. Astulla A., Zaima K., Matsuno Y. et al.: Alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* showing antiplasmodial and vasorelaxant activities. *Nat. Med.* 2008, 64, 470.
32. Movafengi A., Abedini M., Fathiazad F. et al.: Floral nectar composition of *Peganum harmala* L. *Nat. Prod. Res.* 2009, 23, 301.
33. Pulpati H., Biradar Y. S., Rajani M. et al.: High-performance thin-layer chromatography densitometric method for the quantification of harmine, harmaline, vasicine and vasicinone in *Peganum harmala*. *J. AOAC Int.* 2008, 91, 1179.
34. Yuruktmen A., Karaduman S., Bengi F., Fowler J.: Syrian rue tea: a recipe for disaster. *Clin. Toxicol.* 2008, 46, 749.
35. Baumann M.H., Clark R.D., Berrougui H. et al.: Protective effects of *Peganum harmala* L. extract, harmine and harmaline against human low-density lipoprotein oxidation. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006, 58, 967.
36. Callaway J.C.: Various alkaloid profiles in decoctions of *Banisteriopsis caapi*. *J. Psychoactive. Drugs.* 2005, 37, 151.
37. Callaway J.C., Brito G.S., Neves E.S.: Phytochemical analyses of *Banisteriopsis caapi* of Psychotriaviridis. *J. Psychoactive Drugs.* 2005, 37, 145.
38. Wood D.M., Button J., Lidder S. et al.: Dissociative and sympathomimetic toxicity associated with recreational use of 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP) and 1-benzylpiperazine (BZP). *J. Med. Toxicol.* 2008, 4, 254.
39. Boyer E.W., Lapen P.T., Macalino G., Hibberd P.L.: Dissemination of psychoactive substance information by innovative drug users. *Cyberpsychol. Behav.* 2007, 10, 1.

Zasady postępowania w zakażeniach dróg oddechowych

Streszczenie

Zakażenie układu oddechowego obejmują narządy wchodzące z zakres górnych i dolnych dróg oddechowych. Przebieg kliniczny tych zakażeń może mieć charakter ostry, nawracający, lub przewlekły. Niekiedy nakładają się one na przewlekłe choroby płuc, takie jak astma i POChP, stwarzając sytuacje szczególne, związane głównie z zaostrzeniem choroby przewlekłej, do którego z reguły w takiej sytuacji dochodzi. Rozpoznanie zakażenia dróg oddechowych opiera się na badaniu fizykalnym, badaniach obrazowych i metodach inwazyjnych, które jednocześnie pozwalają na pobranie materiału do badań laboratoryjnych, głównie bakteriologicznych. Leczenie zależy od czynnika zakaźnego i powinno być początkowo empiryczne. Identyfikacja patogenu umożliwia zastosowanie antybiotykoterapii celowanej. Zapobieganie zakażeniom dróg oddechowych polega na stosowaniu szczepień przeciw grypie i najczęstszym patogenom układu oddechowego.

Słowa kluczowe: infekcja dróg oddechowych, identyfikacja patogenu, antybiotykoterapia empiryczna, antybiotykoterapia celowana, profilaktyka

Summary

Pulmonary infections occurs in upper and lower airways. Clinical course of these infections may be acute, recurrent and chronic. In some cases airways infection is over imposed on chronic pulmonary diseases like asthma and COPD, causing special clinical situations connected with exacerbation of the disease. Diagnosis of infection is made during physical examination, as well as taking samples for laboratory, mainly bacteriological investigations. Empirical antibiotic therapy should be introduced at the beginning. Identification of the pathogen allows apply target antibiotic therapy. Prevention of airway infections consists of vaccination against influenza and other pulmonary pathogens.

Key words: airways infection, pathogen identification, empirical antibiotic therapy, target antibiotic therapy, prevention.

Definicja i epidemiologia

Zakażenia układu oddechowego spowodowane są kolonizacją bakterii, wirusów oraz grzybów i odnoszą się do bardzo szerokiego zakresu problemów, dotyczących etiologii, podziału, rozpoznania, leczenia, zapobiegania oraz powikłań spowodowanych tymi zakażeniami. Najczęściej pojawiają się takie rozpoznania, jak zapalenie gardła i migdałków, zapalenie nosa i zatok przynosowych, zapalenie oskrzeli i oskrzelików oraz zapalenie płuc [1]. Czasami przebieg zakażeń układu oddechowego charakteryzuje duża dynamika zmian i objawów klinicznych, które mogą powodować zagrożenie życia. Z takiego powodu, opanowanie poszczególnych problemów w szerokiej gamie tych zagadnień odgrywa podstawowe znaczenie w szybkim rozpoznaniu, włączeniu właściwej terapii, zwykle empirycznej, która wpływa z kolei, w sposób zasadniczy, na zmniejszenie umieralności w tej grupie chorych [2].

Skalę epidemiologiczną, socjoekonomiczną i medyczną problemów infekcji dróg oddechowych podkreśla dobitnie fakt, że 50-60% porad ambulatoryjnych rocznie udziela się chorym na zakażenie układu oddechowego. Szczególnie uciążliwe są nawracające infekcje dróg oddechowych, które pojawiają się 3-4 razy w ciągu 6 miesięcy, ponieważ często przechodzą w zapalenia przewlekłe, powodują zaostrzenie astmy i POChP oraz innych chorób przewlekłych układu oddechowego. W niesprzyjających okolicznościach, związanych z reguły z obniżeniem odporności organizmu, mogą być przyczyną wstrząsu septycznego obserwowanego czasami w przypadku infekcji paciorkowcowych, [3,4].

Etiologia

Patogeny odpowiedzialne za infekcje dróg oddechowych należą do bakterii zewnątrzkomórkowych (typowych), bakterii wewnątrzkomórkowych (atypowych), wirusów, riketsji oraz grzybów, które powodują nieswoiste zapalenia układu oddechowego [5,6,7]. Zakażenia grzybicze zdarzają się bardzo rzadko u osób zdrowych, jako powikłanie antybiotykoterapii (*Candida albicans*), znacznie częściej spotyka się te infekcje na oddziałach szpitalnych. Mogą też występować u pacjentów z obniżoną odpornością spowodowana wieloma czynnikami m.in. lekami immunosupresyjnymi, podobnie jak zakażenia pierwotniakowe wywołane przez *Pneumocystis carini* i *Toxoplasma gondi*.

Odrębnym zagadnieniem etiologicznym i klinicznym są zakażenia wywołane bakteriami z grupy *Mycobacterium*, które powodują swoiste zapalenia dróg oddechowych, tkanki płucnej oraz opłucnej, najczęściej w postaci gruźlicy układu oddechowego [8]. Spektrum mikrobiologiczne zakażeń układu oddechowego, w dużym stopniu zależy od wieku pacjentów (noworodki, dorośli, osoby w podeszłym wieku) i środowiska w którym doszło do kolonizacji dróg oddechowych [9]. W ostatnim czasie dużą wagę kliniczną przywiązuje się do czynników zakaźnych, występujących w określonych środowiskach, które prognozują rodzaj flory bakteryjnej odpowiedzialnej za zakażenie i dają podstawę do bardzo praktycznego, z klinicznego punktu widzenia, podziału zapaleń dróg oddechowych na pozaszpitalne (środowiskowe) oraz szpitalne [10].

Choroba	Patogeny
Zapalenie nosa i gardła (choroba przeziębieniowa)	Rynowirusy, adenowirusy, RSV, wirusy Coxackie A, Herpes simplex, wirus Epstein - Barr, wirusy paragrypy C i G
Ropne zapalenie migdałków podniebiennych i gardła	Streptococcus pyogenes beta - hemolizujący z grupy A, C i G
Zapalenie zatok przynosowych	S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, S. aureus, beztlenowce, pałeczki Gram (-), grzyby.
Zapalenie ucha zewnętrznego i środkowego	S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, S. pyogenes, S. aureus (90%), wirusy (10%)
Zapalenie nagłośni	H. influenzae
Zapalenie krtani	Głównie wirusy pneumotropowe (grypy A i B, paragrypy, RSV, rynowirusy, adenowirusy) rzadziej M. catarrhalis, S. pyogenes
Zapalenie oskrzeli	Ostre: wirusy pneumotropowe (90%), S. pneumoniae, H. Influenzae. M catarrhalis (10%) Przewlekłe: H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, S. ureus
Zapalenie płuc środowiskowe	S.pneumoniae, H. influenzae, M. Catarrhalis, S aureus, K. pneumoniae, M. pneumoniae. L. pneumophila
Zapalenie płuc szpitalne	Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacteriaceae (Kl. pneumoniae, E. coli, Enterobacter spp., Proteus spp. Seratia marcescens)

Tab. 1. Etiologia zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych.

Na podstawie wielośrodkowych badań przeprowadzonych w Polsce wykazano, że najczęstszymi patogenami wywołującymi pozaszpitalne zapalenie dolnych dróg oddechowych, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc są w kolejności: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis i Staphylococcus aureus [11]. Z kolei, rodzaj najczęściej występujących patogenów zakażeń szpitalnych zależy nie tylko od typu oddziału na którym doszło do kolonizacji dróg oddechowych, jak np. pediatryczny, wewnętrzny, pulmonologiczny, czy intensywnej terapii. Dużą rolę w tym przypadku odgrywają również czynniki ryzyka występujące u samego pacjenta, do których należą choroby współistniejące, rodzaj terapii antybiotykowej, lub przewlekłej przed zakażeniem, intubacja ze wspomaganiem oddechu i szereg innych

[12]. W zakażeniach pozaszpitalnych najczęściej spotyka się bakterie Gram (+) to jest *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus* oraz bakterie Gram (-) do których należą *H. influenzae* i *M. catarrhalis* [11]. Najczęstszymi drobnoustrojami chorobotwórczymi szpitalnych zakażeń układu oddechowego są Gram (-) enterokoki, do których należą *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* oraz bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. *Serratia marcescens*) [13]. Wirusy pneumotropowe takie jak grypy A i B, paragrypy, RSV (respiratory syncytial virus) i rynowirusy, należące do grupy RNA-wirusów oraz adenowirusy, należące do grupy DNA-wirusów powodują, ostre (zimowe) infekcje dróg oddechowych [14]. Z badań epidemiologicznych wynika, że ostre infekcje dróg oddechowych mają sezonowy przebieg, a ich liczba znacznie wzrasta jesienią i zimą, przy czym zjawisko to dotyczy przede wszystkim infekcji grypowych, które czasami wikłane są nadkażeniami bakteryjnymi [15].

Niezwykle interesującym z klinicznego punktu widzenia zagadnieniem, ostatnio szeroko dyskutowanym, wokół którego pojawiają się również istotne i udokumentowane kontrowersje, jest zjawisko internalizacji bakterii zewnątrzkomórkowych, jako jednej z przyczyn nawracających zakażeń układu oddechowego. Najwięcej danych o możliwości przemieszczenia się bakterii do wnętrza komórki, celem ochrony przed działaniem antybiotyku, dostarczyły badania nad paciorkowcem ropnym (*S. pyogenes*). *S. pyogenes* jest agresywnym drobnoustrojem, zidentyfikowanym od dawna i uznawanym za modelowy zewnątrzkomórkowy czynnik zakaźny, który powoduje najczęściej ropne zapalenie gardła oraz migdałków podniebiennych, ale może również kolonizować wiele innych tkanek i narządów [3]. Paciorkowiec ropny wzbudził ponowne, powszechne zainteresowanie po opublikowaniu wyników badań Molinari i wsp. [16] oraz Österlunda i wsp. [17], którzy wykazali w eksperymencie *in vitro* oraz *in vivo*, że patogen ten może wnikać do wnętrza żywych komórek nabłonka oddechowego, przeżyć w tych warunkach 7 dni, a po odstawieniu antybiotyku i jego zniknięciu ze środowiska zewnątrzkomórkowego, może być ponownie zdolny i gotowy do wywołania infekcji (reinfekcja) i nawrotu choroby.

Objawy kliniczne

Infekcje dróg oddechowych, w zależności od czasu trwania objawów i dynamiki zmian chorobowych, mogą występować postaci klinicznej ostrej, nawracającej albo przewlekłej. Nadal użyteczny klinicznie jest topograficzny podział zakażeń układu oddechowego, według którego wyróżnia się zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. Termin infekcji górnych dróg oddechowych obejmuje zapalenie nosa i gardła (choroba przeziębieniowa), ropne zapalenie migdałków podniebiennych i gardła, zapalenie zatok przynosowanych, zapalenie ucha zewnętrznego i środkowego, zapalenie nagłośni, zapalenie krtani, natomiast zmiany zapalne w dolnych drogach oddechowych przebiegają pod postacią zapalenia oskrzeli oraz zapalenia płuc i/lub opłucnej [2].

W ostrym zapaleniu oskrzeli dominującym objawem jest suchy, nieproduktywny kaszel spowodowany uszkodzeniem nabłonka dróg oddechowych przez mediatory komórek zapalnych, odpowiedzialne za przejściowo pojawiającą się nieswoistą nadreaktywność oskrzeli. Z reguły współistnieje ze zmianami zapalnymi górnych dróg oddechowych.

wych tj. nosa, zatok przynosowych, gardła i krtani, charakteryzującymi się objawami typowymi dla choroby przeziębieniowej. Proces ten wykazuje skłonność do samoograniczenia się, prawdopodobnie ze względu na przeważającą etiologię wirusową, i ustępuje bez pozostawienia zmian strukturalnych albo czynnościowych dróg oddechowych. Może się również nakładać na współistniejące schorzenia przewlekłe, powodując pogorszenie ich stanu klinicznego. W każdym przypadku choroby obserwuje się podwyższoną ciepłotę ciała. Osluchiowaniem pól płucnych można stwierdzić zaostyczny szmer pęcherzykowy oraz rżenia suche w postaci furczenia i świstów. Inne badania dodatkowe nie są konieczne do ustalenia rozpoznania [1].

Przewlekłe zapalenie oskrzeli charakteryzuje się przewlekłym kaszlem, utrzymującym się przez co najmniej 3 miesiące w roku przez ostatnie dwa lata. W śluzowopnym zapaleniu oskrzeli kaszel połączony jest z odkrztuszaniem wydzieliny zwłaszcza w godzinach rannych. W zapaleniu prostym, które typowo występuje u nałogowych palaczy papierosów, pacjent odkrztusza początkowo niewielką ilość wydzieliny, albo kaszel jest suchy [2].

Zapalenie płuc występuje w następstwie zaburzeń równowagi między odpornością organizmu, a zjadliwością drobnoustrojów. W ten sposób pokonane zostają bariery ochronne, zapobiegające przedostaniu się bakterii do dolnych dróg oddechowych. Drobnoustroje wnikają do płuc poprzez mikroaspirację wydzieliny z górnych dróg oddechowych i jamy ustnej (najczęstsza przyczyna zapalenia płuc), inhalację aerozolu zawierającego drobnoustroje (powietrze hal sportowych, szkół, przychodni, szpitali), poprzez ciągłość z ogniska zakażenia, znajdującego się w sąsiedztwie płuc i aspirację treści pokarmowej. W tabeli 1 przedstawione zostały drobnoustroje, które najczęściej wywołują zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych w poszczególnych postaciach chorób infekcyjnych [2].

Innym jakościowo spojrzeniem na zakażenia dróg oddechowych są szczególne sytuacje kliniczne, kiedy kolonizacja drobnoustroju chorobotwórczego nakłada się na przewlekłą chorobę układu oddechowego taką jak astma oskrzelowa, POChP, rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza oraz włóknienie płuc. Podobny problem występuje u osób z niedoborami immunologicznymi i obniżeniem odporności, albo odnosi się do określonego wieku (dzieci, osoby po 65 r.ż.), czy jest związany ze szczególną drogą szerzenia się zakażenia, jak np. poprzez zachłyśnięcie się treścią pokarmową [18]. Ostre zakażenie dróg oddechowych zawsze powoduje zaostrzenie astmy, mukowiscydozy, objawów rozstrzeni oskrzeli, włóknienia płuc lub POChP, w której ponadto przyspiesza typowe dla tej choroby pogarszanie się funkcji płuc [19]. Niektóre badania sugerują związek pomiędzy infekcją dróg oddechowych, a ujawnieniem się nadreaktywności oskrzeli i astmy, czy rozwojem zapalenia typu POChP [20,21]. Zakażenie wirusowe, uznawane za najczęstszą przyczynę zmian infekcyjnych górnych i dolnych dróg oddechowych, skutkuje pobudzeniem komórek nabłonka i komórek immunologicznie aktywnych do produkcji wielu mediatorów zapalnych, które niszczą śluzówkową barierę ochronną, co nasila charakterystyczną dla astmy nadreaktywność oskrzeli [22,23]. Ostatecznym efektem tych zmian zapalnych jest wielokrotny wzrost liczby zaostrzeń astmy oskrzelowej, spowodowanych infekcją wirusową (RSV, rynowirusy) dróg oddechowych, co obserwuje się szczególnie u dzieci i łączy się ze wzrostem, lub ujawnieniem nadreaktywności

oskrzeli w takim przypadku [24] Bakterie wewnątrzkomórkowe, do których należą *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Legionella pneumophila* często kolonizują dolne drogi oddechowe chorych na astmę [25]. Z kolei, przewlekła infekcja *C. pneumoniae* może odgrywać istotną rolę w przebiegu naturalnym astmy oraz wpływać na zaostrzenia choroby poprzez immunogeny, nazywane białkami szoku cieplnego (hsp 60), które występują w wewnątrzkomórkowej fazie cyklu życiowego tej bakterii [26]. W tym aspekcie warto odnotowania są obserwacje wskazujące na większy roczny spadek FEV1 u chorych na astmę atopową z objawami infekcji przewlekłej *C. pneumoniae* [27].

Zakażenie typowymi bakteriami zewnątrzkomórkowymi również oddziałuje na przebieg i nadreaktywność oskrzeli w astmie, co potwierdzają wyniki badań, wskazujące na reakcje bronchospastyczne po inhalacji *H. influenzae* oraz innych rodzajów bakterii zewnątrzkomórkowych. Interesującym zjawiskiem, przemawiającym za istotnością roli bakterii w przebiegu astmy jest występowanie licznej flory bakteryjnej w zaostrzeniu choroby, kiedy można wyizolować z płwociny u 27% chorych *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* i *H. influenzae* [28].

Rozpoznanie

Objawy podmiotowe obserwowane w zakażeniach układu oddechowego można podzielić na ogólne (gorączka, osłabienie) oraz związane z układem oddechowym, do których należy duszność, kaszel i ból w klatce piersiowej. Z licznych objawów przedmiotowych fenomeny osłuchowe w postaci szmeru oskrzelowego, trzeszczeń, rzężeń drobno i średniobańkowych dźwięcznych oraz szmeru tarcia opłucnowego wydają się być najważniejsze.

Nadal podstawowe i duże znaczenie mają proste badania obrazowe takie jak zdjęcia rentgenowskie, pozwalające na wykrycie płynu w zatokach, zaburzenia ich powietrzości oraz zgrubienia śluzówki, ponadto potwierdzające i lokalizujące zmiany zapalne w płucach, jak również charakteryzujące dynamikę tych zmian [29]. Zastosowanie metody ultrasonografii do diagnostyki zmian zapalnych potwierdza obecność płynu w zatokach, w obrębie ulegającej destrukcji tkanki płucnej, a przede wszystkim w jamie opłucnowej [30]. Wyszczególnione powyżej proste, nieinwazyjne i stosunkowo tanie badania obrazowe mogą być uzupełnione badaniami obrazowymi, uzyskanymi za pomocą tomografii komputerowej, albo rezonansu magnetycznego [29].

Podstawową rolę w badaniach inwazyjnych odgrywa bronchoskopia, ponieważ zapewnia możliwość pobrania materiału do oceny cytologicznej oraz mikrobiologicznej poprzez aspirację wydzieliny, a także za pomocą płukania oskrzelowo-pęcherzykowego i biopsji szczoteczkowej [31]. Nakłucie opłucnej i pobranie płynu do badań laboratoryjnych może okazać się rozstrzygające w rozpoznaniu drobnoustroju chorobotwórczego, albo rodzaju toczącego się w tkance płucnej procesu zapalnego.

Duże znaczenie kliniczne ma identyfikacja patogenu zapalnego, za pomocą badań mikrobiologicznych, w materiale uzyskanym różnymi sposobami z dróg oddechowych. Barwienie rozmazów metodą Grama jest przydatne w pierwszej fazie identyfikacji czynnika etiologicznego, pozwala na uzyskanie szybkiego wyniku, ale czułość tej

metody jest niewielka oceniana na 10% przypadków infekcji dróg oddechowych. Hodowla drobnoustroju chorobotwórczego, poprzez wykonanie posiewu z materiału uzyskanego za pomocą wymazów, pobrania płwociny, bronchoaspiratu, popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, biopsji szczoteczkowej i nakłucia opłucnej pozwala zidentyfikować czynnik zakaźny i określić jego wrażliwość na antybiotyki. Inne metody wykrywania patogenu takie jak badania serologiczne, określające w surowicy miano przeciwciał dla wirusów i bakterii atypowych, immunoenzymatyczne z użyciem przeciwciał monoklonalnych (ELISA), czy polimerazowa reakcja amplifikacji (PCR) i sonda genetyczna są szczególnie przydatne w identyfikacji drobnoustrojów, których hodowla jest bardzo trudna do wykonania [32]. PCR i sondy genetyczne cechuje duża czułość i swoistość, szybka identyfikacja drobnoustrojów, szczególnie wirusów, bakterii atypowych, z grupy *Mycobacterium* oraz drożdżaków (*Candida*) [7]. Należy podkreślić, że w przypadkach zapalenia płuc złotym standardem diagnostycznym jest posiew krwi, którego wysoka 100% swoistość nie przekłada się na zadawalającą czułość metody, która wynosi zaledwie 30% dodatnich wyników w takich przypadkach [33].

Leczenie

Możliwości leczenia zakażeń wirusowych układu oddechowego charakteryzuje ograniczona skuteczność, związana małą aktywnością preparatów przeciwwirusowych wobec większości wirusów pneumotropowych [34]. Lepsze wyniki można uzyskać w tym względzie w przypadkach infekcji oportunistycznych u chorych z obniżoną odpornością zakażonych cytomegalowirusem, albo *P. carini* [35]. Stosowanie antybiotyków w infekcjach wirusowych dróg oddechowych jest błędem, do momentu podejrzenia nadkażenia bakteryjnego, najczęściej drobnoustrojami wewnątrzkomórkowymi (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) lub pałeczkami *B. pertussis* i *B. parapertussis*, albo rzadszymi patogenami takimi jak *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*, które wymagają podania antybiotyku [15].

Antybiotykoterapię powinny cechować zasady uwzględniające skuteczność, bezpieczeństwo, koszty, wygodę stosowania i niezbywalną pochodną powyżej wymienionych reguł tj. minimalizację selekcji i szerzenia się lekooporności szczepów bakteryjnych [36]. Antybiotyk podaje się w dawce odpowiednio wysokiej i stosuje się go odpowiednio długo, aby uzyskać wyeliminowanie czynnika zakaźnego (eradykację) i nawrót zakażenia (reinfekcję). W pierwszej fazie infekcji bakteryjnej stosuje się antybiotykoterapię empiryczną, zwykle lekiem o szerokim spektrum działania, obejmujących większość szczepów bakteryjnych przewidywanych w określonym typie zakażenia z uwzględnieniem lokalnych uwarunkowań kolonizacji bakteryjnych [37]. Antybiotyk zastosowany na tym etapie powinien być zawsze skuteczny wobec *S. pneumoniae*, ponadto powinien wykazywać skuteczność przeciw *H. influenzae* oraz *M. catarrhalis* i *S. aureus*. Leczenie początkowe w tej fazie antybiotykoterapii lekiem skutecznym w 70-80% zakażeń, może być po 2. - 3. dobach braku poprawy skorygowane, albo zastąpione leczeniem alternatywnym. Identyfikacja szczepu bakteryjnego i określenie jego wrażliwości na antybiotyki pozwala z reguły na wprowadzenie antybiotykoterapii celowanej.

W zakresie antybiotykoterapii empirycznej mieści się pojęcie antybiotykoterapii deeskalacyjnej polegającej na zastosowaniu antybiotyku o bardzo szerokim spektrum działania, zapewniającym równowagę pomiędzy skutecznością, a ryzykiem rozwoju oporności, którą można stosować w zakażeniach szpitalnych, szczególnie w szpitalnym zapaleniu płuc [10]. Istotną w aspekcie poprawy jakości życia i zapewnienia oszczędności jest antybiotykoterapia sekwencyjna, która polega na zmianie po 48-72 godzinach podawania antybiotyku drogą dożylną na doustne podawanie leku w sprzyjających okolicznościach to jest zmniejszenia objawów takich jak wysoka temperatura i redukcji markerów, głównie CRP, zapalenia. Dużym wyzwaniem terapeutycznym jest planowanie antybiotykoterapii w grupach chorych zagrożonych zakażeniem mieszanej, odpornej na wiele antybiotyków flory bakteryjnej (MDR-multidrug resistant pathogens). Zagrożenie MDR dotyczy głównie szpitalnych zapaleń płuc (HAP – hospital acquired pneumonia), zapalenia płuc u chorych wentylowanych mechanicznie (VAP- ventilatory acquired pneumonia) oraz zakażeń układu oddechowego u pacjentów domów opieki, często hospitalizowanych i leczonych antybiotykami dożylnymi (HCAP - health care associated pneumonia) [10]. W takich przypadkach stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania wykazujących aktywność przeciw *P. aeruginosa* (ampicylina z sulbaktamem, cefalosporyny, fluorochinolony, karbapenemy, ertapenem) oraz szczepom *S. aureus* metycyloopornym – MRSA (linezolid, vankomycyna), często w terapii skojarzonej [38].

Profilaktyka

W planowaniu terapii ciężkich zakażeń układu oddechowego należy również ująć immunoterapię bierną, polegającą na dożylnym podaniu dużych dawek immunoglobulin (0,5g/kg m.c.) Tego typu kosztowną terapię wprowadza się w przypadkach nawracających zapaleń płuc z niedoborem immunoglobulin, ponadto w ciężkich zapaleniach płuc bez niedoborów immunologicznych, ale z bakteriecią oraz u dzieci z negatywnym fenotypem G2m(n) odpowiedzi na szczepionkę przeciw *H. influenzae* [39].

Największe znaczenie w zapobieganiu zakażeniom układu oddechowego, zwłaszcza nawracającym mają szczepienia przeciw grypowe, stosowane raz lub dwa razy do roku. Takie działania profilaktyczne wykazuje szczególną skuteczność u chorych na POChP, gdzie zmniejsza częstość zaostrzeń choroby, a także ma istotny wpływ na umieralność w tej grupie chorych [8]. Mniejsze znaczenie przypisuje się szczepieniom przeciw *S. pneumoniae* i *H. influenzae*, które jednak warto stosować szczególnie w grupach chorych z pewnymi czynnikami ryzyka nawracających ciężkich infekcji układu oddechowego, takimi jak niedobory immunologiczne i stan po splenektomii [40,41]. Do dyspozycji w działaniach profilaktycznych pozostaje cała gama standardowych doustnych szczepionek bakteryjnych, które mogą być również wykorzystane w zapobieganiu zakażeniom układu oddechowego, a w połączeniu z antybiotykiem zapobiegają jego niekorzystnemu działaniu na układ immunologiczny i przyspieszają czas eliminacji czynnika zakaźnego [42].

Piśmiennictwo

1. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Opracowanie zbiorowe. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2009
2. Bernard Panaszek.: Postępowanie w zakażeniach układu oddechowego Lek. Wojsk. 2007;83:25-28
3. Tanna A, Emery M, Dhami C, i wsp. Molecular characterization of clinical isolates of M non-typable group A streptococci from invasive disease cases. J Med Microbiol. 2006;55:1419-23.
4. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, i wsp. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1114-21.
5. DiCaudo DJ. Coccidioidomycosis: a review and update. J Am Acad Dermatol. 2006;55:929-42.
6. Williams JV, Martino R, Rabella N, i wsp. A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. J Infect Dis. 2005;192:1061-5.
7. Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y. Miliary tuberculosis with hypercalcemia, and a false abdominal aortic aneurysm, but no pulmonary findings. Intern Med. 2006;45:1297-302.
8. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, i wsp. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. Chest. 2006;129:1253-8.
9. Gomez CR, Hirano S, Cutro BT, i wsp. Advanced age exacerbates the pulmonary inflammatory response after lipopolysaccharide exposure. Crit Care Med. 2007;35:246-251.
10. Tumgor G, Celik U, Alabaz D, i wsp. Aetiological agents, interleukin-6, interleukin-8 and CRP concentrations in children with community- and hospital-acquired pneumonia. Ann Trop Paediatr. 2006;26:285-91.
11. Hryniewicz W. Projekt Alexander-5 lat w Polsce. Pol Merkuriusz Lek 2003;14,5-8.
12. Diaz E, Munoz E, Agbaht K, i wsp. Management of ventilator-associated pneumonia caused by multiresistant bacteria. Curr Opin Crit Care. 2007;13:45-50.
13. irical therapy. Treat Respir Med. 2006;5:11-30.
14. Lange C, Schutt M, Brodt HR. Emerging respiratory infections caused by pneumotropic viruses. Dtsch Med Wochenschr. 2005;130:1385-91.
15. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, i wsp. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. Thorax. 2006;61:611-5.
16. Molinari G, Talay SR, Valentin-Weigand P, i wsp. The fibronectin-binding protein of Streptococcus pyogenes, SfbI, is involved in the internalization of group A streptococci by epithelial cells. Infect Immun. 1997;65:1357-63.
17. Osterlund A, Popa R, Nikkila T, i wsp. Intracellular reservoir of Streptococcus

- pyogenes in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. *Laryngoscope*. 1997;107:640-7.
18. 31. Lin S. Analysis of 265 autopsies of sudden death in children. *J Clin Forensic Med*. 2006;13:293-5.
 19. Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJ, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:871-6.
 20. Proud D, Chow CW. Role of viral infections in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:513-8.
 21. Branden E, Koyi H, Gnarpe J, Gnarpe H, Tornling G. Chronic Chlamydia pneumoniae infection is a risk factor for the development of COPD. *Respir Med*. 2005;99:20-6.
 22. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, i wsp. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:299-304.
 23. Larouch V, Rivard G, Deschesnes F, i wsp. Asthma and airway hyperresponsiveness in adults who required hospital admission for bronchiolitis in early childhood. *Respir Med*. 2000;94:288-94.
 24. Płusa T, Jahnz-Różyk K. Zakażenie wirusowe a nadreaktywność oskrzeli. [w] *Nadreaktywność oskrzeli patofizjologia i klinika* (red. T. Płusa, K. Jahnz-Różyk). Medpress Warszawa 2000:65-70.
 25. Panaszek B. Znaczenie bakterii wewnątrzkomórkowych w etiologii zakażeń dolnych dróg oddechowych- implikacje terapeutyczne. *Pol Merkur Lekarski*. 2005;19:609-13.
 26. Sutherland ER, Brandorff JM, Martin RJ. Atypical bacterial pneumonia and asthma risk. *J Asthma* 2004;41,863-868.
 27. Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, i wsp. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000;15:254-9.
 28. Cazzola M, Matera MG, Rossi F. Bronchial hyperresponsiveness and bacterial respiratory infections. *Clin Ther*. 1991;13:157-71.
 29. Trotman-Dickenson B. Radiology in the intensive care unit (Part I). *J Intensive Care Med*. 2003;18:198-210.
 30. Chao TY, Lie CH, Chung YH, i wsp. Differentiating peripheral pulmonary lesions based on images of endobronchial ultrasonography. *Chest*. 2006;130:1191-7.
 31. Belda J, Cavalcanti M, Ferrer M, i wsp. Bronchial colonization and postoperative respiratory infections in patients undergoing lung cancer surgery. *Chest* 2005;128:1571-9.
 32. Ratanarat R, Cazzavillan S, Ricci Z, i wsp. Usefulness of a molecular strategy for the detection of bacterial DNA in patients with severe sepsis undergoing continuous renal replacement therapy. *Blood Purif*. 2007;25:106-11.
 33. Djuretic T, Ryan MJ, Miller E, i wsp. Hospital admissions in children due to pneumococcal pneumonia in England. *J Infect*. 1998;37:54-8.

34. Galabov AS, Simeonova L, Gegova G. Rimantadine and oseltamivir demonstrate synergistic combination effect in an experimental infection with type A (H3N2) influenza virus in mice. *Antivir Chem Chemother.* 2006;17:251-8.
35. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, i wsp. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax.* 2006;61:611-5.
36. Zakażenia układu oddechowego. Etiologia Rozpoznawanie Leczenie. (red. W. Hryniewicz). Fundacja Centrum Mikrobiologii Klinicznej Warszawa 2002,1-68.
37. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, i wsp. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest.* 2006;130:787-93.
38. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, i wsp. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med.* 2006;34:2959-66.
39. Arish N, Eldor R, Fellig Y, i wsp. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax.* 2006;61:1096-7.
40. West JV. Acute upper airway infections. *Br Med Bull.* 2002;61:215-30.
41. Uslu A, Yetis H, Aykas A, i wsp. The efficacy and immunogenicity of Pneumo-23 and ACT-HIB in patients undergoing splenectomy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2006;12:277-
42. Lanzilli G, Falchetti R, Cottarelli A, i wsp. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19:551-9.

Choroba Alzheimera wyzwaniem medycyny XXI wieku

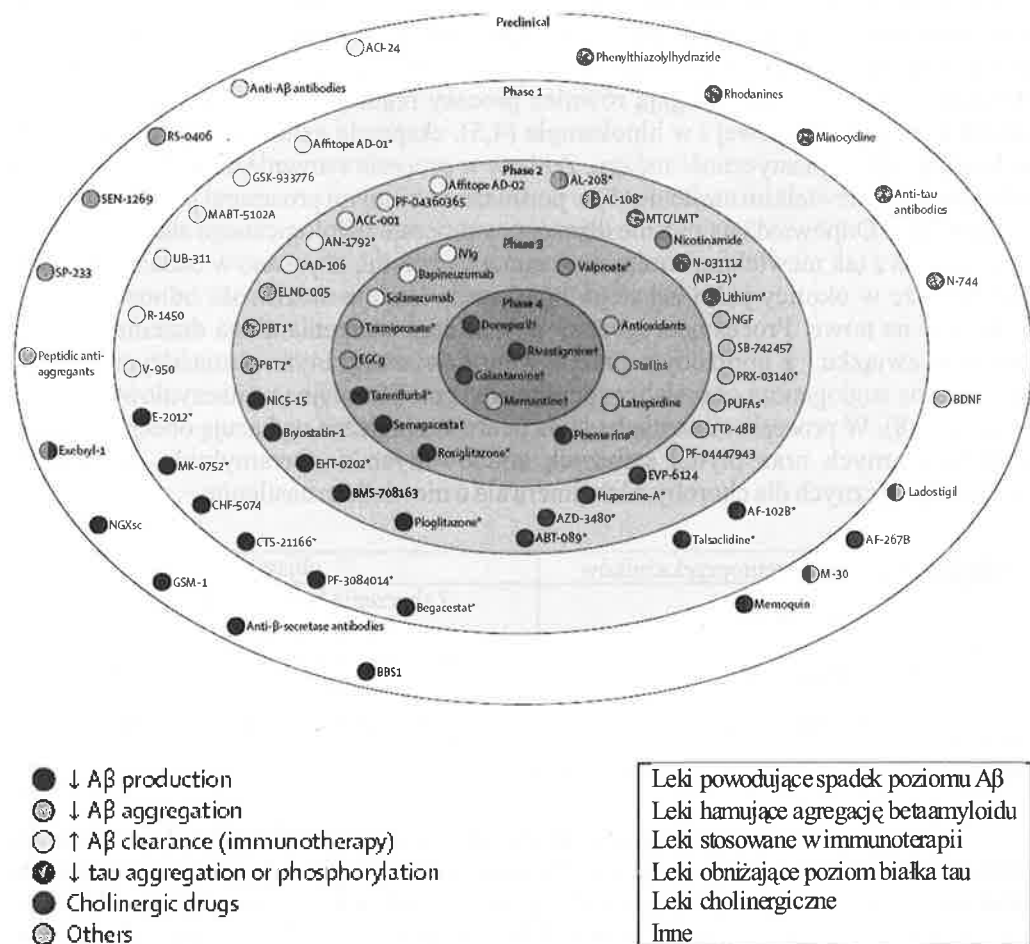
Fizjologiczne starzenie wiąże się z upośledzeniem w pierwszej kolejności funkcji fizycznych i w późniejszym okresie funkcji poznawczych. Badania wskazują, że w procesie starzenia się mózgu zaburzenia funkcji poznawczych związane są z zmniejszeniem liczby neuronów zwłaszcza w polu 8A kory przedczołowej (1) oraz zmianą sieci dendrytycznej (2,3). Zmianie ulegają również procesy regulujące poziom wapnia w neuronach kory przedczołowej i w hipokampie (4,5), ekspresja genów i innych czynników wpływających na plastyczność mózgu. Zmiany w procesie starzenia okazały się bardziej selektywne i o niewielkim nasileniu (5) w porównaniu z innymi procesami przebiegającymi z otępieniem. Odpowiedź na pytanie dlaczego w procesie fizjologicznego starzenia mamy do czynienia z tak niewielkimi zmianami neuropatycznymi, uzyskano w badaniach wykazujących, że w okolicy jądra zębatego hipokampa istnieje możliwość odnowy starych neuronów na nowe. Proces neurogenezy w przebiegu starzenia ulega dużemu spowolnieniu w związku z obniżonym przepływem krwi związanym z miażdżycą naczyń, ograniczoną angiogenezą oraz słabszą odpowiedzią proliferacyjną na naczyniowy czynnik wzrostu (7,8). W procesie starzenia badania neuropatologiczne wykazują obecność zmian neurofibrylarnych oraz płytek starczych zbudowanych z betamyloidu 42 (A β 42), charakterystycznych dla choroby Alzheimera ale o niewielkim nasileniu.

Obniżenie poziomu neuroprzekaźników	objawy
Serotoniny	Zaburzenia behawioralne, agresja, odhamowanie seksualne
Dopaminy	Depresja, zaburzenia emocji, utrata zainteresowań
Acetylocholino	Osłabienie pamięci, otępienie

Tab.1. Rola neuroprzekaźników w fizjologicznym procesie starzenia

Z procesem starzenia związany jest spadek neuroprzekaźników (tab.1) powodujący szereg objawów charakterystycznych dla tego okresu. Szybka degradacja neuronalna połączona z głębokimi zaburzeniami funkcji poznawczych jest charakterystyczna dla zespołów otępiennych a zwłaszcza choroby Alzheimera (AD). AD stała się schorzeniem budzącym duże zainteresowanie badaczy ze względu na zachorowalność w starzejącym się społeczeństwie i olbrzymie skutki społeczne. AD należy do postępujących schorzeń neurodegeneracyjnych występujących najczęściej sporadycznie po 65 roku życia. Wcześniejsze zachorowania występują rodzinnie. Znamioną cechą neuropatologiczną

w AD są płytki starcze z nagromadzonym β -amyloidem (9). β -amyloid pochodzi z białka prekursorowego amyloidu β APP (β -amyloid precursor protein) wchodzący w skład błony komórkowej. W miejscu lokalizacji może zapoczątkować samopolimeryzację (właściwości prionowe) rozpuszczalnych białek, tworząc w ten sposób nowe agregaty β -amyloidu (10). Białko prekursorowe jest kodowane na chromosomie 21 i dzielone jest przez sekretazy α , β , γ . Efektem proteolizy białka prekursorowego są 2 typy amyloidu tworzące płytki starcze. Jeden amyloid składa się z 1-40 aminokwasów (β 1-40) tworzy rdzeń płytki starczej, oraz drugi amyloid 1-42 aminokwasów (β 1-42) tworzy tzw. płytki dyfuzyjne (amorficzne). Uważa się je za prekursora klasycznej blaszki starczej, która rozpoczyna proces neuronalnej dysfunkcji i apoptozy neuronów (11) (Ryc. 1).



Ryc. 1 Przegląd badań nad nowymi preparatami w AD (Mangialasche F. et al. Alzheimer's disease: clinical and drug development. *Lancet Neurology* 2010;9:712-716)

Inną cechą neuropatologiczną AD jest zwyrodnienie neuro-włókienkowe. Jest ono skutkiem nieprawidłowej fosforylacji białka tau. Białko tau należy do grupy białek MAP (Microtubule Associated Protein). Nadmierna fosforylacja białka MAP-tau prowadzi do dysfunkcji odnowy mikrotubul.

Patologiczny proces doprowadza do śmierci neuronu na drodze apoptozy i rozwoju otępienia AD (12,13). W AD stwierdza się również angiopatię amyloidową (14). Jest efektem odkładania się amyloidu w ścianach naczyń włosowatych, średnich naczyń kory mózgu i opon co prowadzi do zwężenia światła naczynia, a w późniejszym okresie do jego zamknięcia. Opisany proces neuropatologiczny powoduje uwolnienie prozapalnych cytokin takie jak interleukina IL-1 β , IL-1 α i IL-6 (15).

W AD po 65 roku życia określono związek tej choroby z mutacją genów zlokalizowanych na chromosomie 19 kodujących apolipoproteinę E (ApoE) (16,17). ApoE jest białkiem występującym w 3 izoformach, homo lub-hetrezygotycznie tworząc 6 różnych genotypów. Fenotyp ApoE jest dziedziczony jako cecha dominująca. Obecność homozygotycznego allelu $\epsilon 4$ zwiększa wielokrotnie ryzyko wystąpienia otępienia alzheimerowskiego (17, 18, 19). W AD obecność jednego allelu ApoE4 stwierdzono u 40-80% chorych. (20). Inne zaburzenia genetyczne odgrywające rolę w patogenezie AD przedstawia tabela 2. Wśród najważniejszych czynników ryzyka na plan pierwszy wysuwają się wiek, czynniki genetyczne oraz obecność allelu 4 apolipoproteiny E.

Chromosom	gen	Wiek zachorowania	Procent chorych na AD
21	APP (białko prekursorowe amyloidu)	45 - 60	Ok. 1%
19	APOE (apolipoproteina E)	Powyżej 65 roku życia	50 - 60%
14	PS - 1 (presenilina 1)	30 - 60	od 1 do 5%
1	PS - 2 (presenilina 2)	Poniżej 1%	50 - 65%

Tab. 2. Czynniki genetyczne w AD

Badania epidemiologiczne wykazały, że występowanie AD w populacji powyżej 65 roku życia podwaja się co 5 lat. W okresie pomiędzy 65-69 rokiem życia rozpowszechnienie AD wynosi w populacji 1,4%. W wieku 85-89 lat szacuje się występowanie AD na poziomie ok. 21% (21). Według raportu ADI (Alzheimer Disease International) liczba chorujących na AD w 2030 roku ulegnie podwojeniu i będzie liczyła na świecie około 66 mil. chorych. W 2050 r liczba chorych na AD w świecie przekroczy 115 mil. pacjentów.

Wg ogólnych danych (brak dokładnych badań epidemiologicznych) w Polsce liczbę chorych na AD szacuje się na 250 tys. chorych. AD jest najczęściej występującym otępieniem (50-80%) wśród wszystkich zespołów przebiegających z zaburzeniami funkcji poznawczych. Objawy kliniczne występują podstępnie, najczęściej są zauważane przez najbliższych po 2 latach trwania choroby, kiedy chory staje się „zapominalski”. W celu rozpoznania AD należy stwierdzić wg DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), że występują zaburzenia pamięci świeżej, osłabiona zdolność do uczenia i zapamiętywania nowych faktów, zaburzenia działań wykonawczych jak planowanie, organizacja i myślenie abstrakcyjne oraz jedno z zaburzeń czynności wyższych jak zaburzenia mowy (afazja), zaburzenia celowej aktywności ruchowej (apraksja) lub zaburzenia postrzegania (agnozja). U większości chorych w późniejszym okresie występują zaburzenia sfery psychicznej takie jak zaburzenia nastroju, w tym apatia u 90% pacjentów, objawy depresji (20-40%) lub zaburzenia euforyczne (u 15%). Chory może zgłaszać urojenia prześladowcze, zdrady lub halucynacje wzrokowe i słuchowe. Zaburzenia zachowania chorego (zaburzenia emocjonalne, agresja fizyczna i słowna, bezcelowa aktywność ruchowa) mogą stać się przyczyną szukania pomocy psychiatrycznej lub umieszczenia pacjenta w placówkach pomocy społecznej. U blisko połowy chorych występuje odwrócenie rytmu dobowego z nasilaniem się „zmęczenia” w godzinach wieczornych. Chorzy z postępem choroby tracą apetyt lub mają nadmierne łaknienie. Dalszy rozwój schorzenia powoduje zaburzenia zwieraczy, może pojawić się sztywność pozapiramidowa i mioklonie, napady padaczkowe, utrata zdolności poruszania się. W końcowej fazie choroby pojawiają się zaburzenia świadomości. Średni okres przeżycia wynosi od około 6 do 9 lat. Rozpoznanie choroby Alzheimera opiera się na badaniu neuropsychologicznym (test zegara, test MMSE) oraz badaniach obrazowych w których przede wszystkim MRI spełnia podstawową funkcję diagnostyczną, wykazując zmniejszenie objętości hipokampa już we wczesnej fazie choroby. Bezbłędne wykonanie testu Mini-Mental State Examination (MMSE) odpowiada 30 punktom. Wynik poniżej 26 punktów sugeruje obecność zespołu otępiennego. Chorzy ci powinni być skonsultowani przez specjalistę (neurologa, psychiatrę, psychogeriatrę) w celu potwierdzenia diagnozy i wprowadzenia leczenia. Szczególną nadzieję wiąże się z wprowadzeniem badań przy pomocy pozytronowej emisyjnej tomografii (PET) z użyciem PIB –fluorescencyjnego analogu thioflawiny T, służącego w PET do obrazowania blaszek starczych z beta-amyloidem w tkance nerwowej (PET - Pittsburgh PIB) (22, 23). Wśród badań biochemicznych rutynowo powinno się określić poziom hormonu TSH, poziom wit. B12 oraz testy serologiczne w celu wykluczenia tzw. odwracalnych postaci otępienia. Aktualnie brak jest swoistych i specyficznych markerów biologicznych AD. Odkrycie specyficznego i czułego parametru w AD we wczesnej fazie choroby, stworzyłoby nadzieję na szybką diagnostykę i różnicowanie zespołów otępiennych oraz zastosowanie wczesnego leczenia.

Aktualnie badanymi biomarkerami w AD jest całkowite białko tau (T-tau), fosforyzowane białko tau (P-tau) oraz β -amyloid 42 (A β 42) (24). W badaniach u chorych z AD średni poziom białka T-tau wzrastał kilkakrotnie w płynie m-rdz (26) i był wskaźnikiem zmian degeneracyjnych neuronów i aksonów w mózgu ale niespecyficznym. A β 42 w większości badań wykazywał obniżenie poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym w AD w porównaniu z grupą kontrolną (26, 27). Spadek poziomu A β 42 wiąże się z odkładaniem się A β 42 w płytkach starczych i również nie okazał się specyficznym w AD. W laboratoriach w Polsce wprowadzono ocenę poziomu białka T-tau i A β 42 w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wyniki badań łączy się z oceną kliniczną, radiologiczną i neuropsychologiczną. Wśród potencjalnych markerów biologicznych w AD będących w trakcie badań, na uwagę zasługuje ubiquityna, białko neurofilamentów i neuromodulina (28, 29, 30). Inne badania wskazują na obecność izoprostanów (F2-iPs) będących efektem peroksydacji lipidów w mózgu których poziom koreluje z białkiem tau a odwrotnie proporcjonalnie z A β 42.

Aktualnie nie ma skutecznego leczenia AD. Wszystkie dotąd stosowane leki pozwalają na spowolnienie postępu choroby o około 3 lata oraz zmniejszają obciążenie opiekunów chorych na AD. Obecne rekomendacje EFNS, Amerykańskiej Akademii Neurologicznej (AAN) oraz polskiej grupy ekspertów IGERO są zgodne i zalecają w lekkim i umiarkowanym stadium AD inhibitory ośrodkowej cholinesterazy acetylocholinę (tabela 3). Pacjenci z pierwszym rozpoznaniem umiarkowanej postaci AD (ok. 50%) powinni być leczeni inhibitorami cholinesterazy i memantyną. Memantynę w umiarkowanym stadium choroby należy dodać, po osiągnięciu optymalnej dawki i minimalnych objawów ubocznych w 2 miesiącu po włączeniu inhibitora cholinesterazy

Nazwa leku	Inhibitor	Czas maksymalnego stężenia w surowicy	Metabolizm	Dawka dobowa
Donepezil	acetylocholinesterazy	3 - 5 godzin	CYP2D6 CYP3A4	Od 5 - 10mg wieczorem, jedna dawka
Galantamina	acetylocholinesterazy	30 - 60 min	CYP2D6 CYP3A4	8 - 24mg
Rivastygmina	acetylocholinesterazy, butylocholinesterazy	30 - 120min	pozawątrobowy	3 - 12mg , dwie dawki

Tab. 3. Inhibitory cholinesterazy stosowane w leczeniu AD

Dodanie memantyny nie powoduje redukcji dawki inhibitora. Eksperci rekomendują w tym stadium stosowanie monoterapii memantyną w przypadku nietolerancji inhibitora cholinesterazy. FDA rekomenduje tylko memantynę w zaawansownym stopniu otępienia AD. Terapia powinna być kontynuowana do głębokiego stopnia otępienia tak długo jak wykazuje korzyści. Stosowanie tych leków powoduje odłożenie decyzji opiekuna o umieszczeniu chorego w domu opieki. Wśród terapii przyszłości należy wymienić badania w fazie przedklinicznej i klinicznej nowych leków o działaniu antycholinesterazowym: Phenserine - redukuje poziom APP i koncentrację A β , Talsaclidine, AF-102B, AF-267B-agoniści muskarynowego receptora M1, obniżające poziom A β w płynie u chorych z AD, Ispronicline - selektywny agonista receptora nikotynowego α 4 β 2 poprawiający funkcje poznawcze w AD, inhibitorów beta i gamma-sekretazy hamujących cięcie białka prekursorowego beta-amyloidu w miejscu tworzącym nierozpuszczalny amyloid (Thiazolidinedion, Rosiglitazon, Pioglitazon). Wśród inhibitorów gamma-sekretazy kilka osiągnęło poziom badań klinicznych (Semagacestat -LY-4501139, MK-0752, E-2012, BMS-708163, PF-3084014) wykazując zmniejszenie poziomu A β w surowicy i jego produkcję w mózgu. Na uwagę zasługuje pozytywny wpływ na funkcje poznawcze inhibitora gamma-sekretazy NIC5-15 naturalnie występującego monosacharydu w składniku pożywienia. Podejmuje się próby zastosowania immunoterapii biernej przy pomocy szczepionki anti-A β u chorych z umiarkowanym stadium AD. Pacjenci na immunizację z A β 1-42 reagowali wzrostem poziomu p/ciał A β chociaż nie wszyscy. Aktualnie stosowana szczepionka z użyciem nowych adjuwantów, takich jak adenowirusy, DNA i pojedyncze łańcuchy p/ciał nie wywołuje aseptycznego zapalenia opon i mózgu, jest dobrze tolerowana (w II fazie badań). Immunoterapia bierna opiera się na p/ciałach monoklonalnych lub poliklonalnych wycelowanych w A β , które zapobiegają powstawaniu oligomerów, redukują złogi amyloidu w mózgu i poprawiają funkcje poznawcze (Bapinezumab - AAB-001 II faza, Solanezumab). Solanezumab ma siłę usuwania A β 1-42 z płytek starczych i moc normalizowania poziomu A β 1-42 w CSF u chorych. Bierna immunoterapia przy pomocy dożylniej infuzji immunoglobulin z poliklonalnymi p/ciałami A β jest dobrze tolerowana i powoduje spadek poziomu A β w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz stabilizację zaburzeń funkcji poznawczych. Aktualnie trwa III faza badań. Ze względu, że AD zaliczana jest do tzw. taupatii, trwają poszukiwania skutecznych leków skierowany przeciwko białku tau. Na przykład jak kwas walproinowy (ADCS) i sole litu, inhibitory kinazy GSK3 (Glykogen-Synthase-Kinase 3) zmniejszają fosforylację białka tau. Przegląd aktualnych kierunków badań przedstawia ryc. 1 (31).

Piśmiennictwo

1. Soininen H, Partanen J, Laulumaa V, Pääkkönen A, Helkala EL, Riekkinen PJ. Serial EEG In Alzheimer's disease: 3 year follow-up and clinical outcome. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991;71:342-348.
2. Brabander JM, Kramers R J, Uylings HB. Layer-specific dendritic regression of pyramidal cells with ageing in the human prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 1998;10: 1261-1269,
3. Uylings HB, de Brabander J M. Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn.*2002; 49: 268-276
4. Chang YM., Rosene DL, Killiany RJ, Mangiamele LA, Luebke JI. Increased action potential firing rates of layer 2/3 pyramidal cells in the prefrontal cortex are significantly related to cognitive performance in aged monkeys. *Cereb. Cortex* 2005;15: 409-418
5. Foster TC, Norris CM. Age-associated changes in Ca²⁺-dependent processes: relation to hippocampal synaptic plasticity. *Hippocampus* 1997; 7: 602-612
6. Burke SN, Carol A. Barnes Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2006;7: 30-40
7. Ericsson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998;4:1313-1317
8. Heine VM, Masalam S, Joels M, Lucassen PJ. Prominent decline of newborn cell proliferation differentiation, and apoptosis In the aging dentate gyrus, in absence of an age-related hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation. *Neurobiol Aging* 2004;25:361-375
9. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:11946-11950
10. Kida E, Wiśniewski KE, Wiśniewski HM. Elary amyloid amyloid- β deposits show different immunoreactivity to the amino- and carboxy-terminal regions of β -peptide in Alzheimer's disease and Down's syndrome brain. *Neurosci Lett.* 1995;193:1-4
11. Riek R. Cell biology: infectious Alzheimer's disease? *Nature.* 2006;444:429-431.
12. Bayer TA, Wirths O, Majtenyi K, Hartmann T, Multhaup G, Bayreuther K, Czech C. Key factors in Alzheimer's disease: beta-amyloid precursor protein processing, metabolism and intraneuronal transport. *Brain Pathol* 2001;11:1-11
13. Lassmann H., Bancer C., Breitschopf H., Wegiel J, Bobiński M, Jellinger K, Wisniewski HM. Cell Death In Alzheimer's disease evaluated by DNA fragmentation In situ. *Acta Neuropathol(Berl)* 1995;89:35-41,
14. Lu PJ, Wulf G., Zhou XZ. Davies P, Lu KP. The prolyl isomerase Pin1 restores the function of Alzheimer-associated phosphorylated tau protein. *Nature.* 1999;399:784-788.
15. Wisniewski HM, Wegiel J. The neuropathology of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 1995;5:45-47.

16. Wisniewski HM, Wegiel J, Wang KC, Lach B. Ultrastructural studiem of the cells forming amyloid In the cortical vessel wall in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 199;84:117-127
17. Wisniewski HM, Wegiel J. Migration of perivascular cells into the neuropil and their invovement in beta -amyloid plaque formation. *Acta Neuropathol (berl)* 1993;85:586-95,
18. Bauer J, Ganter U, Strauss S, Stadmuller G, Frommberger U, Bauer H, Volk B, Berger M. The participation of interleukin 6 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Res Immunol* 1992;143:650-657
19. Papademetriou V, Narayan P, Rubins H, Collins D, Robins S. Influence of risk factors on peripheral and cerebrovascular disease in men with coronary artery disease, low high-density lipoprotein cholesterol levels, and desirable low-density lipoprotein cholesterol levels. HIT Investigators. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Am Hart J* 1998;136:734-740
20. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlanDR, Alberts MJ et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-1472
21. Farrer LA., Cupples LA., Haines JL., Hyman B., Kukull WA., Mayeux R., Myers RH., Pericak-Vance MA., Risch N., van Duijn CM. J. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;278:1349-56.
22. Nordberg A, Carter SF et al. A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:104-114
23. Klung W.E et al.: Imaging Brain Amyloid In Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound B. *Ann Neurol* 2004;55: 306-319
24. Evans DA, Beckett LA, Field TS, Feng LA, Albert MS, Bennett DA, Tycko B, Mayeux R. Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA* 1997;277:822-824
25. Blennow K, Vanmechelen E, Hampel H. CSF total tau, Ab42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2001;24:87-97
26. Hyman BT, Gomez-Isla T, Briggs M, Chung H, Nichols S, Kohout F, Wallace R. Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. *Ann Neurol*. 1996;40:55-66
27. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Ross AD. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1993;90:1977-1981
28. Farrer LA., Cupples LA., Haines JL., Hyman B., Kukull WA., Mayeux R., Myers RH., Pericak-Vance MA., Risch N., van Duijn CM. J. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium.

JAMA. 1997; 278:1349-56.

29. Jorm AF, Volley D. The incidence of dementia: a meta – analysis. *Neurology* 1998;51:728-733
30. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*. 2004;61:213-225
31. Mangialasche F. et al. Alzheimer's disease:clinical and drug development. *Lancet Neurology* 2010;9:712-716

Postępowanie dietetyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Celem leczenia żywieniowego chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) jest zapobieganie niedoborom pokarmowym, wspomaganie procesów regeneracji oraz zmniejszenie negatywnych skutków stosowanej przewlekłej farmakoterapii. Można to uzyskać poprzez identyfikację i eliminację produktów, które mogą wyzwać i zaostrzać dolegliwości u chorych, poprzez zmianę złych nawyków żywieniowych i dobór dobrze tolerowanych i wspomagających farmakoterapię produktów spożywczych oraz poprzez redukcję czynników stresogennych, które obniżają odporność organizmu, ograniczają jego zdolności do wchłaniania, metabolizowania i wykorzystywania składników pokarmowych.

Reumatoidalne zapalenie stawów (gościec przewlekły, choroba reumatyczna) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym o nieznannej etiologii. Charakteryzuje się nieswoistym i symetrycznym zapaleniem stawów, zmianami pozastawowymi i powikłaniami układowymi. Przebiega z okresami remisji i zaostrzeń. Stanowi 97 % przypadków wszystkich chorób autoimmunologicznych wraz ze stwardnieniem rozsianym, toczeniem, cukrzycą typu 1, chorobą Gravesa-Basedowa, Hashimoto i Addisona-Biermera, bielactwem nabytym, przewlekłym zespołem zapalenia nerek [1]. Wszystkie wymienione choroby charakteryzują się podobnym tłem klinicznym, tylko umiejscowione są w różnych częściach ciała [2,3]. Zdarza się, że u danej osoby pojawia się więcej niż jedno z wymienionych schorzeń. Zaobserwowano częstsze występowanie kilku jednocześnie w określonej populacji [1]. Choroby autoimmunologiczne występują tym częściej im jest dalej od równika. Z podobną częstością na tych samych terenach rozmieszczone są reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca typu 1 oraz stwardnienie rozsiane [4,5,6]. Proces autoagresji jest wspólny dla wszystkich chorób autoimmunologicznych i polega na braku umiejętności odróżnienia obcych białek od białek własnego organizmu przez układ odpornościowy.

Rheumatoid arthritis jest układową chorobą tkanki łącznej. Procesy zapalne rozpoczynają się od ognisk zapalnych w błonie maziowej stawu, stopniowo obejmując obszar całego stawu, kaletki maziowe i pochewki ścięgnowe [7].

Choroba występuje w populacji ludności Europy i USA, powyżej 15 r.ż., u około 0,5 – 2 %. Częściej, 2-4 razy, dotyczy kobiet niż mężczyzn. Wśród kobiet zachorowalność osiąga plateau pomiędzy 45. a 75. r.ż. [7]. Powikłania RZS są przyczyną niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

Wśród czynników etiologicznych tego schorzenia wymieniane są genetyczne i środowiskowe. Czynnikiem dominującym jest nieodpowiednia aktywacja układu immunologicznego. Istotne znaczenie wydają się mieć także: styl życia, ciągły stres, przewlekłe narażenie organizmu na różnego rodzaju zakażenia zewnętrzne, alergię i nietolerancję pokarmową oraz dietę. Dieta, różnie jej składniki, może stanowić zarówno czynnik patogenny jak i wspomagający leczenie.

Wpływ leków stosowanych w RZS na sposób żywienia i stan odżywienia

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną o licznych ogólnoustrojowych objawach, dlatego w jej leczeniu stosowane są różnorodne skojarzone metody, takie jak terapia farmakologiczna, nefarmakologiczna (fizykoterapia, modyfikacja diety, masaż, kinezyterapia, krioterapia, kąpiele solankowe, psychoterapia) oraz zabiegi chirurgiczne. Celem takiego kompleksowego postępowania jest złagodzenie objawów choroby oraz opóźnienie jej postępu. Wśród wymienionych metod farmakoterapia stanowi podstawowy i stały element, stosowany przez całe życie. W zależności od ciężkości przebiegu schorzenia, zalecane są leki modyfikujące przebieg choroby oraz leki przeciwzapalne. Leki modyfikujące przebieg choroby spowalniają postęp uszkodzenia stawów, jednak nie mają bezpośredniego działania przeciwbólowego. Dlatego pacjenci z RZS często przyjmują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne lub/i leki przeciwbólowe. Najczęściej stosowane są: metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna, d-penicylamina, chlorochina, azatiopryna i inne. Długotrwała farmakoterapia wymaga jednoczesnego przeciwdziałania skutkom ubocznym leczenia niesteroidowymi i steroidowymi środkami przeciwzapalnymi poprzez odpowiednio dobraną dietoterapię [8].

Farmakoterapia wpływa zarówno na sposób żywienia jak i stan odżywienia pacjenta. Leki zmniejszają apetyt, zmieniają odczuwanie smaku, nasilają dysfunkcje przewodu pokarmowego, determinują wchłanianie, metabolizm i wydalanie składników pokarmowych. Zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne wpływają na funkcje i strukturę przewodu pokarmowego zwiększając jego przepuszczalność i stan zapalny naczyń. Powodują także wtórną niedokrwistość z powodu mikrokrwawień oraz nadmierną utratę albumin. Steroidy natomiast przyczyniają się do dysfunkcji układu kostno-szkieletowego. U części chorych steroidy stosowane są w małych dawkach i możliwie krótkim czasie tak, by nie doprowadzać do licznych działań niepożądanych tej grupy leków. Skuteczna i coraz częściej stosowana w chorobie reumatycznej jest terapia biologiczna. W Polsce dostępne są inhibitory TNF alfa: adalimumab, etanercept i infliksymab, leki działające na limfocyty T lub na limfocyty B (rytuksymab) oraz inhibitor interleukiny-6 [9, 10].

Wśród skutków ubocznych stosowania kortykosteroidów (np. encortonu, fenikortu) metotreksatu i sulfonamidów (np. salazosulfapirydyny, sulfasalazyny) wymienić należy przede wszystkim zmniejszanie wchłaniania kwasu foliowego i witaminy B₆. Metotreksat zaburza ponadto aktywny transport witaminy B₁₂ z jelita cienkiego do krwi.

Niedobory witaminy B₁₂ pogłębiają deficyt folianów zmniejszając ich retencję przez komórki. Do tego stanu przyczyniać się też może współistniejący deficyt witaminy C w diecie, zmniejszając zdolność organizmu do utrzymania folianów w stanie zredukowanym czyli aktywnym metabolicznie. Z powodu ograniczenia wchłaniania i zaburzeń w metabolizmie krwiotwórczych składników diety, podczas stosowania wymienionych grup leków wymagane jest okresowe badanie obrazu krwi oraz zbilansowanie składu całodziennych racji pokarmowych, szczególnie w odniesieniu do folianów i witamin: B₆ i B₁₂ i C, lub, w razie konieczności, suplementacja diety tymi składnikami odżywczymi. Suplementacja witaminami krwiotwórczymi powinna być stosowana poza dniem przyjęcia dawki leku [8, 11].

Obfitym źródłem folianów w diecie są liściaste warzywa oraz wszystkie inne surowe lub krótko gotowane, także owoce, nasiona roślin strączkowych, podroby, otręby pszenne i jaja. Witamina B₆ występuje w mięsie, rybach, nasionach roślin strączkowych, produktach zbożowych i drożdżach oraz w warzywach i owocach. Nośnikiem kobalaminy są wyłącznie produkty pochodzenia zwierzęcego. Istotnym źródłem witaminy C są warzywa i owoce. Wśród nich szczególnie polecane są: zielona pietruszka, kiwi, owoce i przetwory z dzikiej róży i głogu, porzeczki, maliny, agrest i niektóre odmiany jabłek [12].

Glikokortykosteroidy takie jak: kortyzon, hydrokortyzon, predizon, predizolon, hamują wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego i zwiększają jego wydalanie [11]. Aby zapobiec powikłaniom ze strony układu kostnego należy zwiększyć spożycie produktów bogatych w wapń i witaminę D lub stosować suplementację diety tymi składnikami. Wapń jest najlepiej przyswajalny w postaci kazeinianu wapnia z produktów mlecznych. Polecane są szczególnie fermentowane, odtłuszczone produkty mleczne, ponieważ są one lepiej tolerowane przez chorych. Biodostępność wapnia jest duża także z wód wysoko wodorowęglanowych i wysokomineralizowanych takich jak Muszyna i Muszynianka. Za alternatywne źródło wapnia można uznać: suszone owoce, nasiona (np. mak i rośliny strączkowe), orzechy, drobne ryby spożywane z ośćmi, glony morskie (hijiki i wakami). Przy niewielkim asortymencie pokarmowych źródeł witaminy D szczególnie należy podkreślić znaczenie, jako nośnika tego składnika, tłustych ryb oraz margaryn i grzybów. Witamina D pochodząca z preparatów farmaceutycznych ma silniejszy wpływ na organizm aniżeli ta naturalna, dostarczana z dietą. Zwiększona zawartość witaminy D, immunomodulatora i regulatora gospodarki wapniowej w diecie, koreluje ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju RZS [12].

Metotreksat w leczeniu kombinacyjnym połączonym z sulfazalazyną zwiększa stężenie homocysteiny w surowicy, co podnosi ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS) i wzrost śmiertelności z powodu incydentów sercowo - naczyniowych. Dlatego przy stosowaniu tego typu leczenia istotna jest dietoprofilaktyka ChNS polegająca między innymi na stosowaniu zbilansowanej diety obfitującej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) omega-3, antyoksydanty, błonnik i trudno przyswajalne węglowodany o niskich indeksach glikemicznych. Unikanie zaś nasyconych kwasów tłuszczowych obecnych w produktach pochodzących od zwierząt lądowych, przemysłowych wyrobów ciastkarskich, żywności wygodnej i typu „fast food” oraz produktów i potraw wysoko przetworzonych.

Stwierdzono, że suplementacja diety kwasami tłuszczowymi omega-3 działa zarówno prewencyjnie jak też w przypadku wystąpienia choroby łagodzi objawy, może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia sztywności porannej i bólu stawów oraz pozwala na zmniejszenie dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych [13, 14].

W odniesieniu do reumatoidalnego zapalenia stawów kwasy omega-3 obniżają również aktywność enzymów biorących udział w degradacji kolagenu, zapobiegając w ten sposób niszczeniu tkanki chrzęstnej, a w konsekwencji uszkodzeniu stawów [15].

Kwasy omega – 3 są korzystne nie ze względu na specyficzne działanie w RZS, ale ze względu na redukcję stanu zapalnego, także w schorzeniach sercowo-naczyniowych, poprzez modulujący wpływ na eikozanoidy z rodziny n-6, wtedy gdy w diecie zachowany jest odpowiedni stosunek n-6/n-3, tj. nie jest on większy niż 4-5/1. Kwasy omega-3 wykazują własności przeciwzapalne ze względu na ich udział w wytwarzaniu przeciwzapalnych prostaglandyn typu PG1 i PG3 oraz obniżaniu produkcji prozapalnych prostaglandyn PG2 jak również prozapalnych leukotrienów LTB4. Inhibują one także syntezę i uwalnianie prozapalnych cytokin takich jak IL-1, IL-2 i TNF. Schorzenia autoimmunologiczne charakteryzują się wysokim poziomem interleukiny IL-1 oraz prozapalnego leukotrienu LTB4, wytwarzanych z kwasów omega-6. Kwasy omega-3 hamują także proliferację autoprzeciwciał i limfocytów T, wzmagają apoptozę limfocytów autoodczynowych [16].

Z tego powodu wskazane są w diecie produkty zawierające kwasy omega – 3, takie jak: tłuste ryby morskie (śledź, makrela, łosoś, szprotka, halibut, sardynka, tuńczyk), skorupiaki, olej lniany i rzepakowy, orzechy włoskie i nasiona dyni. Równocześnie z powodu dużej powszechności pokarmowych źródeł kwasów omega-6 i dla zachowania odpowiedniego stosunku omega-6/omega-3, konieczne wydaje się wykluczenie z diety obfitych nośników omega-6, tj. olejów: słonecznikowego, kukurydzianego, z pestek winogron i sojowego [12, 17].

Postulowane jest włączenie do standardu terapeutycznego RZS suplementacji WNKT n-3, w ilości 3-6 g/dzień.

Pacjenci mogą również odnieść korzyści ze stosowania preparatów z wiesiołka i ogórecznika, obfitujących w kwas γ -linolenowy (GLA). Wprawdzie należy on do grupy kwasów omega-6, jednak w połączeniu z odpowiednią podażą kwasów omega-3 nie nasila procesów zapalnych, lecz działa na nie hamująco [16].

Alergia i nietolerancja pokarmowa a RZS

Alergie i nietolerancje pokarmowe często współwystępują z RZS lub też schorzenie to może być efektem alergii lub nietolerancji pokarmowej u osób predysponowanych genetycznie [18, 19]. Zwłaszcza wtedy gdy są źle lub nie leczone stają się w wielu przypadkach przyczyną rozwoju chorób przewlekłych. Wskazuje na to zaobserwowana u osób z RZS nadmierna reakcja immunologiczna wyrażona przez zwiększoną produkcję immunoglobulin: IgE, IgG, IgM, IgA, nakierowanych na różne substancje pokarmowe. Czynniki, sprzyjającymi rozwojowi alergii pokarmowych są wirusowe i bakteryjne infekcje przewodu pokarmowego, a także stany zaburzonej odporności i przewlekłe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Jeżeli reumatoidalne zapalenie stawów ma podłoże alergiczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą nie przynieść odpowiedniego rezultatu. Wskazana w takim przypadku jest odpowiednia dieta. Alergia pokarmowa najczęściej dotyczy pokarmów i przetworów mlecznych oraz produktów ze zbóż: pszenicy, żyta, jęczmienia i owsa. W takim przypadku koniecznością jest wykluczenie z diety produktów mlecznych lub zawierających gluten, białko zbóż europejskich. Podobne postępowanie powinno dotyczyć także innych produktów wywołujących alergię pokarmową [20].

Składniki diety o niekorzystnym działaniu u osób z RZS

Zaobserwowano zaostrzenie objawów choroby po spożyciu niektórych produktów spożywczych [21]. Istotne znaczenie wydają się mieć te artykuły żywnościowe, które przyczyniają się do wzrostu stężenia mediatorów stanu zapalnego w surowicy krwi, głównie amin biogennych, zwłaszcza histaminy. Wymienić tu należy produkty o wysokiej zawartości histaminy, takie jak czerwone wino, szampan, ocet winny, sery twarde, wędzone wędliny wieprzowe i wołowe, kwaszona kapusta, szpinak oraz pomidory. Dużo amin wazoaktywnych zawierają produkty białkowe nieodpowiednio przechowywane na skutek psucia się oraz te powstające w procesach fermentacji z udziałem bakterii stosowanych w produkcji np. kwaszonej kapusty, octu, dojrzałych serów, wina. Zawsze zawierają dużo histaminy wszystkie produkty przetwarzane, konserwowane i dojrzewające przy udziale mikroorganizmów oraz na skutek procesów starzenia, a także produkty typu „light”. Natomiast truskawki, cytrusy, pomidory, owoce morza, ananasy, kiwi, orzechy, czekolada, alkohol i niektóre leki w organizmie człowieka prowadzą do wyrzutu histaminy. Ponadto w cytrusach występują znaczne ilości innych amin wazoaktywnych. Przyjmowanie witamin B₆ i C niweluje skutki aktywności histaminy w organizmie. Witamina B₆ bierze udział w metabolizmie aminokwasów jako koenzym. Do uwalniania histaminy w organizmie mogą przyczyniać się także substancje dodawane do żywności w procesach technologicznych, takie jak: barwniki, substancje konserwujące, regulatory kwasowości, przeciwutleniacze, zagęstniki, emulgatory, substancje wzmacniające smak, substancje słodzące i enzymy. Dlatego należy unikać żywności typu „fast food”, ale także tortów czekoladowych i barwionych słodyczy [22].

Niewielkie ilości histaminy zawierają produkty ze świeżego mleka, maślanka, śmietana, jogurt, masło, ser pełnotłusty półtwardy, twaróg. Znikome ilości histaminy występują w świeżych produktach pochodzenia zwierzęcego, takich jak: mięso, ryby, mleko, jaja. Te produkty wydają się bezpieczne dla osób z nietolerancją histaminy.

Zaobserwowano, że u części osób z RZS zaostrzenie stanu zapalnego występuje po spożyciu niektórych produktów, na przykład białej kapusty i jabłek. Także, u części chorych, dolegliwości bólowe potęgowane są po spożyciu warzyw należących do rodziny psiankowatych, takich jak: ziemniak, pomidor, bakłażan i papryka. W takich przypadkach, spożycie wymienionych produktów powinno być ograniczone [23].

W związku z powyższym, do zalecanych warzyw należą m.in.: sałata, ogórki, por, brokuły, marchew, buraki, seler, pietruszka, nasiona roślin strączkowych, kielki. W odniesieniu do owoców pożądaną są: borówki, żurawina, ciemne winogrona, jagody, czarna porzeczka, owoce dzikiej róży, truskawki [23].

Restrykcje kaloryczne i diety wegetariańskie

Zaobserwowano złagodzenie objawów stanu zapalnego u pacjentów z RZS po zastosowaniu głódówki lub restrykcjach kalorycznych. Skutkiem ograniczenia pobierania pokarmu jest m.in. zahamowanie aktywności IGF-1, kluczowego czynnika wzrostu białych krwinek, które są mediatorem stanu zapalnego. Efekt ten wygasa z chwilą powrotu do stanu sprzed eksperymentu [24, 25].

Wprowadzenie diety wegetariańskiej pozwala uzyskać trwalszą poprawę niż głódówka. Zaobserwowano istotnie mniejszy wzrost liczby białych krwinek u osób na diecie wegańskiej. Złagodzenie nasilenia RZS może wynikać zarówno z eliminacji mięsa, jak też dużej zawartości składników roślin o właściwościach przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych oraz niskiej gęstości energetycznej takiej diety [20, 21, 25]. Wykazano, że zmniejszone spożycie owoców i warzyw oraz witaminy C jest związane z większym ryzykiem zachorowania na RZS.

Równie korzystne działanie ma dieta śródziemnomorska, w której istotną rolę odgrywają przetworzone kulinarnie warzywa, oliwa i ryby. Stwierdzono, że już po 3 miesiącach stosowania tradycyjnej diety Greków z Krety, w porównaniu do diety typu zachodniego, następuje złagodzenie stanu zapalnego, poprawa samopoczucia i vitalności [26].

Wykazano korzystne, łagodzące objawy choroby, działanie diet wegetariańskiej i śródziemnomorskiej, obfitujących w witaminy, składniki mineralne, flawonoidy i inne biologicznie czynne związki. Nie udowodniono natomiast jednoznacznie korzystnego wpływu suplementów diety, takich jak: witaminy o działaniu antyoksydacyjnym (A, C, D, E), flawonoidy i probiotyki, choć wiadomo, że mogą odgrywać pewną rolę w patogenezie tej choroby. Ponieważ nieprawidłowy skład jelitowej flory bakteryjnej jest rozpatrywany jako jeden z czynników ryzyka RZS, stosowanie probiotyków wydaje się szczególnie godne rozważenia. Zaineresowanie wzbudza zwłaszcza dieta probiotyczna, bogata w *Lactobacillus* oraz napoje bogate w chlorofil. Wprawdzie nie stwierdzono obiektywnej różnicy w nasileniu procesu chorobowego, ale zaobserwowano poprawę subiektywną [27].

Preferowane techniki kulinarne

Preferowane powinny być te metody obróbki kulinarnej, które nie powodują wzrostu zawartości tłuszczu w potrawach, a więc gotowanie tradycyjne w wodzie, gotowanie na parze, duszenie bez wcześniejszego obsmażania, pieczenie w piekarniku bez dodatku tłuszczu lub z niewielką ilością oleju rzepakowego i oliwy, pieczenie w folii, smażenie saute (bez panierki, bez mąki) bądź smażenie z niewielką ilością tłuszczu dozwolonego.

Podsumowanie

Chory z RZS powinien spożywać posiłki co 3-4 h, małe objętościowo, urozmaicone, dobrze zbilansowane. W diecie należy uwzględniać głównie żywność naturalną, nieprzetworzoną i pozbawioną dodatku substancji chemicznych. Preferowana powinna być dieta obfitująca w warzywa i owoce, surowe lub przygotowane na parze, zbożowe produkty bogato resztkowe. Wskazane są soki przecierowe bez dodatku cukru, przygotowywane samodzielnie. W diecie należy wykorzystać prozdrowotne właściwości orzechów i nasion. Unikać tłustych mięs i ich przetworów. Dozwolone w małych ilościach są tylko chude mięsa oraz mleko i produkty nabiałowe niskotłuszczowe. Szczególne znaczenie mają tłuste ryby morskie, które należy spożywać co najmniej 2-3 razy w tygodniu. Uzupełnieniem diety powinny być oliwa, olej rzepakowy i lniany do potraw na zimno, a na gorąco - oliwa i olej rzepakowy. Olej słonecznikowy, kukurydziany i z pestek winogron ze względu na dużą zawartość kwasów tłuszczowych n-6 należy wyeliminować. Podobnie dodatki słodzące podnoszące energetyczność diety. NaCl zamienić na sól potasową lub magnezową. Unikać sztucznych mieszanek przyprawowych, na korzyść naturalnych łagodnych, niedrażniących przypraw. Spożywać codziennie co najmniej 2 litry płynów. Całkowicie wyeliminować napoje alkoholowe. Unikać mocnej kawy i herbaty. Zalecane są słabe napary, herbaty owocowe oraz napary z ziół. Wskazane jest także picie zielonej herbaty [23].

Piśmiennictwo:

1. Jacobson D.L., Gange S.J., Rose N.R., I, Graham N.M.H.: Short analytical review. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin. Immunol. Immunopath.*, 1997, 84: 223-243.
2. Davidson A., Diamond B.: Autoimmune diseases. *New Engl. J. Med.*, 2001, 345: 340-350.
3. Deluca H.F., Cantoma M.T.: Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB*, 2001, 15: 2579-2585.
4. McLeod J.G., Hammond S.R., Hallpike J.F.: Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSW and SA survey results. *Med. J. Austr.*, 1994, 160: 117-122.
5. Lawrence J.S., Behrend T., Bennett P.H., wsp.: Geographical studies of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1966, 25: 425-432.
6. Keen H., Ekoe J.M.: The geography of diabetes mellitus. *Brit. Med. J.*, 1984, 40: 359-365.
7. Wiland P.: Reumatoidalne zapalenie stawów – epidemiologia, schematy terapeutyczne. *Przew. Lek.*, 2000, 3: 68-71.
8. Budzyńska R., Zakliczyńska H.: Metotreksat w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 108-117.
9. Świerkot J., MADEJ M.: Znaczenie leków biologicznych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem uzyskania remisji choroby. Część II. Tocilizumab, abatacept, rytuksymab – leki o innych mechanizmach działania niż inhibitory TNF- α . *Pol. Merk. Lek.*, 2011, 30: 289-294.
10. Gotzsche P.C., Johansen H.K.: Krótkoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów w małej dawce, w porównaniu z placebo i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w reumatoidalnym zapaleniu stawów - przegląd systematyczny. *Medycyna Praktyczna*, 2003, 5: 183-186.
11. Świerkot J.: Podskórne iniekcje metotreksatu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2007; 45: 407-414.
12. Kunachowicz H., Nadolna I., Iwanow K., Przygoda B.: Tabele składu i wartości odżywczej żywności. PZWL, Warszawa 2005
13. Fortin P.R., Lew R.A., Liang M.H., Wright E.A., i wsp.: Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis.. *J Clin Epidemiol*. 1995, 48: 1379-1390.
14. Kremer J.M., Bigauette J., Michalek A.V., Timchalk M.A. i wsp.: Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis.. *Lancet*. 1985, 1: 184-7.
15. Klimiuk P.A., Sierakowski S., Kita K., Lewandowski B., Muklewicz E.: Leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów. *Nowa Medycyna*, 2/2002 – on Line
16. Galicka-Latała D.: Zastosowanie kwasów omega-3 oraz GLA u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Kardiodiabetologia*, 2008, 3: 13-18.
17. Jelińska M.: Kwasy tłuszczowe - czynniki modyfikujące procesy nowotworowe. *Biul. Wydz. Farm. AMW*, 2005, 1

<http://www.farm.amwaw.edu.pl/~axzimni/biuletyn/>

18. Hafstrom I, Ringertz B, Spangberg A, von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology*, 2001, 40:1175–1179.
19. van de Laar MA, van der Korst JK. Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes. *Ann Rheum Dis* 1992, 51:298–302.
20. Kjeldsen-Kragh J.: Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70: 594S-600S.
21. Grant W.B.: The role of meat in the expression of rheumatoid arthritis. *British J Nutr*, 2000, 84: 589-595.
22. Steingenberger H.: Dieta antyhistaminowa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
23. Jarosz M.: Praktyczny podręcznik dietetyki. Wydawnictwo IŻŻ, Warszawa 2009
24. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991, 338:899–902.
25. McCarty M.F.: Low-Fat, Low-Salt, Whole-Food Vegan. Staying Lean and Healthy into Ripe Old Age. 2008. www.nutriguard.com/eatolive.pdf
26. Skoldstam L., Hagfors L., Johansson G.: An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum. Dis.*, 2003, 62: 208-214.
27. Nenonen MT, Helve TA, Rauma AL, Hanninen OO. Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998, 37:274–81.

Nutrigenomika - interakcje między składnikami żywności a genami

Nutrigenomika, inaczej genomika żywienia jest nową, intensywnie rozwijającą się dziedziną nauki, która zajmuje się badaniem zależności pomiędzy dietą a genomem człowieka. Zależność ta wynika z faktu, że ekspresja genów może być bezpośrednio lub pośrednio regulowana przez składniki pokarmowe, z drugiej zaś strony występowanie różnic w ludzkim genomie może warunkować odmienną reakcję organizmu na stosowaną dietę. W ścisłym znaczeniu termin „nutrigenomika” odnosi się do badań wpływu diety na homeostazę organizmu poprzez zmiany ekspresji genów. Oceną udziału różnic genotypowych w odpowiedzi metabolicznej na określony rodzaj diety oraz identyfikacją genów, które wpływają na ryzyko chorób związanych z żywieniem zajmuje się natomiast „nutrigenetyka” [1].

Samo pojęcie „nutrigenomika” wskazuje na interdyscyplinarność tej nauki, która umiejscawia się na styku dietetyki i genomiki, angażując takie dyscypliny jak proteomika, metabolomika, należące do nauk genomicznych, a ponadto bioinformatykę i epidemiologię. Do jej rozwoju przyczyniło się uwieńczone spektakularnym sukcesem zsekwencjonowanie całego materiału genetycznego człowieka i wykazanie istnienia zmienności genomu, której najpowszechniejszą formą jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism - SNP). SNP to punktowa mutacja genu występująca w populacji z częstością większą niż 1%. Liczba zidentyfikowanych obecnie SNP przekroczyła 10 mln. Zmienność genomu obejmuje także różnice w liczbie kopii określonych genów, jednak wpływ takiej zmienności na organizm nie został wystarczająco wyjaśniony [2]. Obecność alleli, czyli alternatywnych wariantów tego samego genu może wpływać na obraz fenotypowy, wówczas gdy kodowane przez nie białka różnią się sekwencją aminokwasów. Wynikać z tego mogą różnice funkcjonalne, dotyczące m.in. wykorzystania składników odżywczych w organizmie i kontroli jego homeostazy. Uświadomienie sobie tych zależności rozbudziło nadzieje na poznanie w krótkim czasie genetycznych podstaw predyspozycji do określonych chorób dietozależnych, a także przyczyn występowania etnicznych i międzyosobniczych różnic w efektywności interwencji dietetycznych.

Badania nutrigenomiczne oparte na nowych metodach biotechnologicznych ujawniły, że zadaniem pożywienia jest nie tylko dostarczanie energii, składników budulcowych i składników biorących udział w regulacji metabolizmu komórki na drodze mechanizmów potranslacyjnych allosterycznych. Związki chemiczne dostarczane z żywnością zmieniają aktywność genów, a także mogą wpływać na strukturę genomu. Składniki diety stanowią cząsteczki sygnałowe wpływające w sposób ilościowy i jakościowy

na proces ekspresji genów. Witamina A zmienia aktywność ponad 500 genów, w przypadku wapnia wpływ dotyczy ekspresji ponad 150 genów [3]. Również liczba genów regulowanych przez kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 tworzy długą listę, przy czym aktywność poszczególnych kwasów n-3 może się istotnie różnić. Wykazano m.in. udział kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w regulacji ekspresji co najmniej 100 genów istotnych w rozwoju, funkcjonowaniu i metabolizmie neuronów [4].

Liczne bioaktywne składniki diety stanowią cząsteczki sygnałowe wpływające w sposób ilościowy i jakościowy na proces ekspresji genów, poprzez regulację struktury chromatyny i aktywności receptorów jądrowych. Należą do nich wtórne metabolity roślin, m.in. flawonoidy, izotiocyjaniiny, terpeny, tokoferole, karotenoidy, niskocząsteczkowe związki siarki. Mogą one wpływać na stabilność genomu, regulować cykl komórkowy i inicjować apoptozę m.in. poprzez hamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Poprzez receptory jądrowe składniki diety mogą bezpośrednio wpływać na ekspresję wielu genów umożliwiając m.in. metaboliczną adaptację komórek i tkanek. Również makroskładniki diety, takie jak węglowodany oddziałują na geny. Zaobserwowano, że modyfikacja diety pod względem źródeł pokarmowych węglowodanów powoduje zróżnicowanie ekspresji genów zaangażowanych w przekazywanie sygnału insuliny, stres oksydacyjny i procesy zapalne [5].

Istotnym aspektem oddziaływań pomiędzy genami a składnikami diety są epigenetyczne modyfikacje struktury i funkcjonowania genomu, czyli trwałe zmiany w organizacji chromatyny i ekspresji genów, które nie są zakodowane w sekwencji DNA. Kontrola epigenetyczna stanowi centralny system reagowania organizmu na otaczające środowisko, w tym na jakość i ilość dostarczanego pokarmu. Mechanizmy epigenetyczne obejmują metylację DNA, modyfikacje (acetylację, metylację, biotynylację) histonów i regulację ekspresji genów przez niekodujące miRNA, a ich skutkiem jest zmiana stopnia aktywności transkrypcyjnej genu (włączanie/wyłączanie genu). Modyfikacje epigenetyczne mają ogromny wpływ na prawidłowy rozwój organizmu ludzkiego. Zmieniony profil tych modyfikacji może być przyczyną zaburzeń, w tym zmian nowotworowych i neurodegeneracyjnych. Hipermetylacja DNA prowadzi do zmniejszenia transkrypcji genów, zaś hipometylacja aktywuje geny, które powinny być wyciszone. Niedobory kwasu foliowego, cyjanokobalaminy, metioniny, choliny, selenu powodują hipometylację DNA. Utrwalone zmiany we wzorze metylacji DNA mogą mieć odległe w czasie konsekwencje zdrowotne, a także mogą być przenoszone na kolejne pokolenia [6]. Nie tylko donory grup metylowych wpływają na metylację DNA, wpływ taki może wywierać niskobiałkowa, niskoenergetyczna lub wysokotłuszczowa dieta. Zróżnicowane skutki zdrowotne związane z niedożywieniem w poszczególnych etapach rozwoju płodowego wykazano w populacji Holendrów, urodzonych przez matki będące w ciąży w czasie głodu panującego na przełomie 1944 i 1945 r. w tym kraju. Niedożywienie w 2 i 3 trymestrze ciąży miało związek z rozwojem u potomstwa nietolerancji glukozy w dorosłym życiu, zaś niedobory pokarmowe we wczesnym okresie płodowym powodowały zwiększone ryzyko otyłości, zaburzeń lipidowych i chorób sercowo-naczyniowych. Z drugiej strony u osób, które w wieku dziecięcym lub młodzieńczym przeżyły Zimę Głodu 1944/45 stwierdzono wyraźnie niższe ryzyko rozwoju raka jelita grubego, związane z „ochronnym” wzorem metylacji DNA [7]. Wiele bioaktywnych związków obecnych w żywności wpływa na

epigenom człowieka. Zaobserwowano, że dostarczanie z pożywieniem sulforafanu, izotiocyjanianu występującego w warzywach krzyżowych, głównie brokułach, hamuje u mężczyzn genowo specyficzną acetylację histonów, co wskazuje na potencjalnie ochronną rolę tego związku w prewencji raka prostaty. Kurkumina z ostryża długiego, stosowana jako przyprawa, a także genisteina soi i kwas retinowy, będący aktywną formą retinoidów należą do związków redukujących kancerogenezę poprzez miRNA. Potencjalnych korzyści wynikających z dostarczania z żywnością takich modulatorów epigenetycznych jest wiele, zależą one jednak najprawdopodobniej od tego, w jakim okresie życia człowieka występuje ekspozycja [8].

Badania nutrigenetyczne otwierają możliwości poznania roli, jaką interakcje gen-dieta odgrywają w rozwoju schorzeń, przy czym obecnie szczególną uwagę skupia się na chorobach metabolicznych, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2, miażdżyca tętnic i zespół metaboliczny. Występowanie otyłości i cukrzycy typu 2 na świecie przybrało charakter epidemii. Za ich występowanie w dużym stopniu są odpowiedzialne czynniki środowiskowe, takie jak nieprawidłowa, wysokoenergetyczna dieta i siedzący tryb życia, dominujące współcześnie w krajach wysokorozwiniętych. Istotny udział w rozwoju chorób metabolicznych mają czynniki genetyczne, na które składa się występowanie tzw. genów ryzyka i wzajemne oddziaływania międzygenowe [9]. Podstawową metodą w badaniach predyspozycji genetycznych do występowania chorób jest poszukiwanie różnic dotyczących ryzyka danej jednostki chorobowej pomiędzy nosicielami określonych wariantów genów-kandydatów. Ważną rolę w poznaniu tych zależności odgrywają badania GWAS (Genome Wide Association Study) mające na celu przeszukiwanie całego genomu w celu wykrycia genów ryzyka i rozpoznania takich ich kombinacji, które są szczególnie niekorzystne. Tempo badań genomicznych jest tak duże, że statystycznie rzecz ujmując codziennie w świecie naukowym dochodzi do identyfikacji genu, którego wariant wiąże się z występowaniem chorób o podłożu wielogenowym. W przypadku cukrzycy typu 2, liczba genów, które mają wpływ na ryzyko tego schorzenia przekroczyła 100 [10].

Dotychczas przedstawiono wiele dowodów wskazujących na udział w rozwoju i terapii chorób metabolicznych polimorfizmów genów, które są zaangażowane w gospodarkę lipidową. Kwasy tłuszczowe diety mogą być regulatorami procesów metabolicznych. Wskutek oddziaływań z receptorami jądrowymi, m.in. typu PPAR mogą wpływać na transkrypcję wielu genów. Jeszcze przed nastaniem ery badań GWAS stwierdzono, że polimorfizm receptora jądrowego PPAR γ Pro12Ala ma silny związek z występowaniem cukrzycy typu 2. Receptor ten występuje głównie w adipocytach, a jego ligandem oprócz kwasów tłuszczowych wielonienasyconych (PUFA) i jednonienasyconych (MUFA), mogą być eikozanoidy, a także niektóre leki, m.in. fibraty. Obecność proliny zamiast alaniny w pozycji 12 receptora skutkuje obniżeniem jego aktywności. Wykazano, że wariant homo-zygotyczny genu Ala12Ala wiąże się z niższymi wartościami BMI, wyższą insulino-wrażliwością i obniżonym o 75% ryzykiem rozwoju cukrzycy w porównaniu do osób posiadających receptor zawierający prolinę. U homozygot Pro12Pro ryzyko cukrzycy wzrasta nawet 3-krotnie w stosunku do homozygot Ala12Ala. Wykazano ponadto istotną statystycznie odwrotną zależność pomiędzy podażą PUFA w diecie a ryzykiem zawału serca u osób Pro12Pro, natomiast homozygoty Ala12Ala nie odnosiły znaczącej korzyści wynikającej ze spożywania PUFA [11]. Wynika z tego, że u osób posiadających wariant

genu zwiększający ryzyko chorób metabolicznych modyfikacja diety okazuje się bardziej skuteczna. Taką zależność obserwuje się w przypadku wielu polimorfizmów genów. Określone warianty genów stają się biomarkerami przydatnymi w ocenie predyspozycji do różnych chorób, a ponadto pozwalają na oszacowanie korzyści zdrowotnych z zastosowania modyfikacji dietetycznych. W przypadku apolipoproteiny A1, głównego składnika białkowego HDL i aktywatora acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (LCAT), związek pomiędzy występowaniem wariantów genu kodującego ten receptor a skutecznością diety jest bardzo silny i zależny od płci. W badaniu Framingham Heart Study wykazano, że polimorfizm 75G/A genu ApoA1 determinuje zmiany stężenia HDL we krwi u kobiet stosujących dietę z dużą zawartością PUFA. Podaż PUFA > 8% energii u nosicieli allele A powodowała wzrost stężenia HDL, zaś rzadziej występujący allel G wiązał się z podwyższeniem poziomu tych lipoprotein u kobiet dostarczających PUFA w ilości nieprzekraczającej 4% energii [12].

Wykazano także związek polimorfizmu C677T genu kodującego reduktazę metylenotetrahydrofolianu ze stężeniem homocysteiny we krwi i ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Enzym ten bierze udział w przemianie homocysteiny do metioniny, przy czym u nosicieli allele T aktywność enzymu jest mniejsza. U osób z tym wariantem suplementacja diety kwasem foliowym w różnych dawkach pozwala zredukować hiperhomocysteinemię i jej negatywne konsekwencje. Uwzględnianie występowania polimorfizmu C677T u pacjentów leczonych metotreksatem także przynosi korzyści polegające na złagodzeniu niepożądanych działań leku po zastosowaniu suplementacji kwasem foliowym w dawkach dostosowanych do wariantu genu [13]. Do biomarkerów ryzyka rozwoju nowotworu sutka można zaliczyć wariant genu kodującego manganową dysmutazę ponadtlenkową (MnSOD), która w pozycji 9 sekwencji sygnałowej posiada alaninę zamiast waliny, co obniża aktywność enzymu. Zaobserwowano wyższe ryzyko zachorowania na ten nowotwór u kobiet z niższą aktywnością enzymu, spożywających mało owoców i warzyw [14].

Wiedza z zakresu nutrigenetyki może być wykorzystana także w prewencji i terapii otyłości. Polimorfizm genu FTO (fat-mass and obesity-associated gene) T/A rs9939609, wydaje się być szczególnie silnie związany z BMI, co potwierdzono w badaniach wielu populacji. Obecność allele A genu FTO rs9939609 zwiększa ryzyko otyłości o ok. 20%. Homozygotyczny wariant AA genu występuje u 16% Europejczyków, a masa ich ciała jest przeciętnie o 3 kg większa niż u nosicieli genu TT. U dzieci z tym allelem występuje tendencja do spożywania żywności o dużej gęstości energetycznej, a negatywne skutki nosicielstwa tego genu istotnie obniża aktywność fizyczna oraz dieta zawierająca mało nasyconych kwasów tłuszczowych [15]. Prowadzona odpowiednio wcześniej edukacja żywieniowa może odpowiednio modyfikować taką genetycznie uwarunkowaną skłonność do nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej. Celowość stosowania spersonalizowanej diety redukcyjnej, uwzględniającej dane o profilu genetycznym osób z otyłością, potwierdziły badania Arkadianosa i wsp. [16]. Modyfikacje diety wynikały z występowania u pacjentów 24 polimorfizmów 19 genów zaangażowanych w utrzymanie homeostazy energetycznej i statusu red-ox. Stosowanie diety redukcyjnej, zwiększonej aktywności oraz dodatkowych zaleceń żywieniowych zgodnych z genotypem pozwoliło uczestnikom badania na istotnie statystycznie zmniejszenie masy ciała w porównaniu do uczestników

stosujących program dietetyczny nieuwzględniający indywidualnych cech genetycznych. Ponadto utrzymanie obniżonej masy ciała przez rok po zakończeniu programu obserwowano tylko w grupie nutrigenetycznej. Badania przeprowadzono w grupie tylko 93 osób, dlatego wyniki, choć obiecujące, wymagają jeszcze potwierdzenia.

Dane te ukazują w nowym świetle potencjał terapeutyczny związany z żywnością funkcjonalną, czyli taką, która przewyższa tradycyjną żywność pod względem takich właściwości, jak przeciwdziałanie występowaniu chorób i wpływ na poprawę stanu zdrowia. Produkty funkcjonalne mogłyby być dopasowywane nie do problemów zdrowotnych ale do konkretnych osób o określonej kombinacji genetycznych czynników ryzyka [3].

Indywidualizacja diety w schorzeniach uwarunkowanych genetycznie lub z silną komponentą genetyczną nie jest nowym zjawiskiem. Rolę diety spersonalizowanej spełniają np. diety eliminacyjne w terapii choroby trzewnej i fenyloketonurii. Gwałtowny rozwój genomiki, proteomiki i metabolomiki tworzy coraz mocniejsze podstawy medycyny spersonalizowanej, której niepoślednią część stanowić powinna także dietetyka. Jednak wizja możliwości dopasowania zaleceń żywieniowych do indywidualnych cech genetycznych każdej osoby jest wciąż daleka od rzeczywistości. Istnieje potrzeba badań funkcjonalnych niezbędnych do ustalenia znaczenia biologicznego interakcji pomiędzy genami a składnikami pokarmowymi i ich potencjalnej przydatności w praktyce klinicznej. Oczekiwania społeczne wobec tej dziedziny nauki są duże. Wyniki opublikowanego w 2009 r. badania dotyczącego akceptacji badań nutrigenomicznych i spersonalizowanego żywienia w krajach Europejskich są zachęcające. Aż 66% mieszkańców naszego kontynentu deklarowało chęć poznania swojego profilu genetycznego, a 27% respondentów było pozytywnie nastawionych do stosowania diety spersonalizowanej, przy czym szczególnie wysoką akceptację stwierdzono wśród osób chorujących na zespół metaboliczny i cukrzycę typu 2 [17].

Obecne osiągnięcia nutrigenetyki wskazują na złożoność interakcji pomiędzy genami a żywieniem. Odległym celem tej dziedziny nauki jest zrozumienie mechanizmów odpowiedzi całego organizmu na spożywaną codziennie żywność poprzez zastosowanie zintegrowanej strategii badawczej nazywanej „biologią systemową” realizowanej w ramach projektów o szerokim zasięgu i angażującej różne technologie. Jedną z takich inicjatyw jest Europejska Organizacja Nutrigenomiki o akronimie NUGO, skupiająca zespoły badawcze z ośrodków uniwersyteckich oraz partnerów z sektora prywatnego [18]. W rozwoju badań nutrigenetycznych należy brać pod uwagę kwestie etyczne związane z pozyskiwaniem i dostępem do danych na temat profilu genetycznego człowieka. Odpowiednich regulacji będzie także wymagała produkcja, marketing i dystrybucja spersonalizowanych produktów żywnościowych [3].

Piśmiennictwo

1. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005; 19: 1602-1616
2. Parnell LD. Advances in technologies and study design. W: Recent advances in nutrigenetics and nutrigenomics (red. Bouchard C, Ordovas JM). Progress in molecular biology and translational science. Vol. 108, Elsevier Inc. 2012.
3. De Roos B. Personalised nutrition: ready for practice? *Proc Nutr Soc* 2013; 1: 48-52
4. Vanden Heuvel JP. Nutrigenomics and nutrigenetics of ω -3 polyunsaturated fatty acids. W: Recent advances in nutrigenetics and nutrigenomics (red. Bouchard C, Ordovas JM). Progress in molecular biology and translational science. Vol. 108, Elsevier Inc. 2012.
5. Gętek M, Czech N, Fizia K, Białek-Dratwa A, Muc-Wierzgoń M, Kokot T, Nowakowska-Zajdel E. Nutrigenomika–bioaktywne składniki żywności. *Postepy Hig Med Dosw* 2013; 67: 255-260
6. McKay JA, Mathers JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiol* 2011; 202: 103–118
7. Hughes LA, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AF, de Bruïne AP, van Engeland M, Weijenberg MP. Childhood and adolescent energy restriction and subsequent colorectal cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study *International Journal of Epidemiology* 2010;39:1333–1344
8. Haggart P. Nutrition and the epigenome. W: Recent advances in nutrigenetics and nutrigenomics (red. Bouchard C, Ordovas JM). Progress in molecular biology and translational science. Vol. 108, Elsevier Inc. 2012
9. Phillips CM. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients* 2013; 5: 32-57
10. Ning B, Kaput J. Toward personalized nutrition and medicine: promises and challenges. W: *Nutrigenomics and Proteomics in Health and Disease: Food Factors and Gene Interactions* (red. Mine Y, Miyashita K, and Shahidi F). Wiley-Blackwell 2009
11. Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, Ferguson LR, French T-AC, Tai ES, Milner J, Koh W-P, Xie L, Zucker M, Buckley M, Cosgrove L, Lockett T, Fung KYC, Head R. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4:69–89
12. Ordovas JM, Corella D, Cupples LA. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 38–46.
13. Martin YN, Salavaggione OE, Eckloff BW, Wieben ED, Schaid DJ, Weinshilboum RM. Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. *Pharmacogenetics & Genomics* 2006; 16: 265-277
14. Ross SA. Nutritional genome approaches to cancer prevention research. *Exp Oncol* 2007; 29: 250-256

15. Kolačkov K, Łaczmański Ł, Bednarek-Tupikowska G. Wpływ polimorfizmów genu FTO na ryzyko otyłości. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2010; 2: 101–107
16. Arkadianos I, Valdes AM, Marinos E, Florou A, Gill RD, Grimaldi KA. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr J* 2007; 6: 29–36
17. Stewart-Knox BJ, Bunting BP, Gilpin S, Parr HJ, Pinhao S, Strain JJ, de Almeida MD, Gibney M. Attitudes toward genetic testing and personalised nutrition in a representative sample of European consumers. *Br. J. Nutr.* 2009; 101: 982–989
18. <http://www.nugo.org/everyone/42109/7/0/30>

Biegunka i Zespół Jelita Nadwrażliwego w praktyce aptecznej

Wstęp

Biegunka jest powszechnie występującym objawem w społeczeństwie. Z badania Capibus przeprowadzonego na ponad 5000 dorosłych Polakach w 2009 i 2011 roku wynika, że dolegliwość ta dotyka od czasu do czasu 11% populacji. 58% osób z tej grupy zadeklarowało, że w walce z biegunką korzysta z leków OTC.

Natomiast z badania przesiewowego(1) przeprowadzonego w 8 krajach Europy na ponad 40 000 osób okazało się, że 11,5% populacji dorosłych Europejczyków cierpi z powodu objawów Zespołu jelita Nadwrażliwego (IBS), które to objawy nawracają kilka razy w roku. W jednym z polskich badań, przeprowadzonych na mniejszą skalę wykazano, że na IBS cierpi 13% badanych, co potwierdza badanie europejskie.(4)

W związku z tym zapewne nie będzie błędne założenie, że z pacjentem cierpiącym na biegunkę każdy farmaceuta pracujący za tzw. „pierwszym stołem” w aptece ogólnodostępnej spotyka się codziennie.

Biegunką nazywamy oddawanie półpłynnego, lub płynnego stolca więcej niż trzy razy w ciągu doby.

Ze względu na długość objawu możemy wyróżnić:

- biegunkę ostrą trwającą do około 10 dni
- biegunkę przewlekłą trwającą ponad 10 dni

Granica długości trwania biegunki między postacią ostrą, a przewlekłą nie jest precyzyjnie określona. W literaturze możemy spotkać się z podziałem w zakresie od 7, do nawet 21 dni.

Biegunka ostra jest samo-ograniczająca się i właściwie leczona objawowo, nie daje zazwyczaj groźnych czy trwałych następstw. Najczęściej spowodowana jest zakażeniem, często wirusami, mimo to tylko w niektórych przypadkach wymaga leczenia przyczynowego.(2)

Biegunka przewlekła ze względu na swój długi przebieg może prowadzić do zaburzeń stanu odżywiania i niedoboru elektrolitów, witamin i mikroelementów.

Możemy również scharakteryzować biegunkę ze względu na mechanizm powstawania, co będzie miało konsekwencje w przyjęciu odpowiedniego postępowania z pacjentem w aptece.

Podział biegunek ze względu na przyczynę powstawania:

- biegunka wydzielnicza powstaje w następstwie kontaktu z mikroorganizmami (bakterie, wirusy). Organizm wydziela duże ilości płynu i elektrolitów do światła jelita, rozcieńczając tym samym masy kałowe i powodując luźne wypróżnienie. Nie ustępuje po zastosowaniu głodówki, często towarzyszy jej gorączka – temp > 38,5 C.
- biegunka spowodowana zaburzeniem motoryki najczęściej powstaje w wyniku stresu. Pokarm przesuwany jest zbyt szybko, w efekcie jelito nie nadąża z prawidłowym trawieniem, osuszeniem i uformowaniem kału.
- biegunka po antybiotykoterapii, zażywanie niektórych antybiotyków narusza równowagę naturalnej flory bakteryjnej jelit; antybiotyki niszczą nie tylko niepożądane bakterie, ale również te pożyteczne.
- biegunka osmotyczna spowodowana obecnością trudno wchłanianych i osmotycznie czynnych substancji w świetle jelita, bądź brakiem enzymu laktaz. Przyczyną może być celiakia, nietolerancja laktozy, substancje słodzące (sorbitol, mannitol, ksylitol), niektóre leki (przeczyszczające, zobojętniające kw. solny, orslait). Biegunka ta z reguły ustępuje po zastosowaniu głodówki lub eliminacji przyczyny: zaprzestaniu spożywania nietolerowanych pokarmów np. mleka.
- biegunka wysiękowa najczęściej występuje w przypadku nowotworów i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, może być też spowodowana zakażeniem bakteryjnym; charakteryzuje się tym, że w stolcu obecne są krew i śluz, oraz pacjent ma ogólne złe samopoczucie, silne bóle brzucha i często występuje u niego gorączka – temp. > 38,5 C.

Zespół Jelita Nadwrażliwego (IBS) to przewlekła choroba przebiegająca z nawracającymi bólami brzucha, wzdęciami i zaburzeniami rytmu wypróżnień. IBS jest jedną z najczęściej występujących chorób czynnościowych przewodu pokarmowego. Pomimo, iż schorzenie to nie prowadzi do poważnych, odległych powikłań to w istotny sposób pogarsza jakość życia, szczególnie młodych pacjentów. Bardzo duży odsetek pacjentów z tą chorobą poszukuje skutecznych środków łagodzących dolegliwości i zgłasza się po poradę do apteki.(3)

Postępowanie z biegunką w praktyce aptecznej

Ogólne zasady postępowania przy biegunce można przedstawić w kolejności zalecanych czynności, które mogą przebiegać jednocześnie:

Nawadnianie:

1. Doustne - podawanie wody i elektrolitów (Humana Elektrolit, Gastrolit, Saltoral i Orsalit).

2. Dożylne w przypadku:

- ciężkiego odwodnienia
- występowaniu objawów wstrząsu
- objawów zaburzeń świadomości
- uporczywych wymiotów nie ustępujących pomimo nawadniania doustnego
- braku poprawy pomimo właściwego nawadniania doustnego

Dieta lekkostrawna:

1. Oparta na ryżu, gotowanej marchwi, bananach, sucharach bezcukrowych oraz tartym jabłku.

Stosowanie leków przeciwbiegunkowych

Wśród leków przeciwbiegunkowych można wyróżnić następujące grupy:

1. Leki na receptę
2. Leki bez recepty, które z racji dostępności i rejestracji można polecić w aptecce
 - Syntetyczne produkty lecznicze
 - Przeciwbakteryjne
 - (nifuroksazyd)
 - Działające objawowo
 - (loperamid)
 - Produkty na bazie składników pochodzenia naturalnego
 - Węgiel leczniczy
 - Probiotyki
 - Inne

W praktyce aptecznej spotykamy się najczęściej z biegunką typu ostrego, której nie towarzyszą nasilone objawy ogólne, rzadko też występuje gorączka. Jest to najczęściej biegunka spowodowana błędami w diecie, tzw. osmotyczna, zaburzeniami perystaltyki jelitowej tzw. motoryczna, polekowa, oraz zakaźna o podłożu wirusowym. W takim przypadku pacjent, który zgłosił się do apteki powinien przede wszystkim, jeżeli jeszcze tego sam nie zastosował, postąpić wg. powyżej opisanych trzech kroków. W przypadku leków przeciwbiegunkowych wskazane będzie leczenie objawowe. W takiej sytuacji możemy wskazać loperamid.

W sytuacji wystąpienia biegunki po antybiotykoterapii, oprócz biegunki ostrej,

w części przypadków może wystąpić biegunka przewlekła spowodowana rzekomobłoniastym zapaleniem jelit, które występuje głównie u osób w podeszłym wieku i, lub długotrwale hospitalizowanych(5) Zakażenie to dodatkowo manifestuje się bólem brzucha, oraz gorączką, czasami dodatkowo występuje krew w kale. Jeżeli pacjent nie deklaruje takich objawów, to również możemy zapobiec biegunce działając objawowo loperamidem i dodatkowo wspomóc odbudowę naturalnej flory bakteryjnej probiotykiem.

W przypadku tzw. biegunek podróźnych jedną z zasad postępowania opracowała Komisja Medyczna Międzynarodowej Federacji Związków Alpinistycznych(6). Jest to rozbudowana procedura postępowania podczas wypraw w rejony o odmiennej florze bakteryjnej.

Można z niej znaleźć analogie do wakacyjnych wypraw zagranicznych w obecnie najpopularniejszym dla Polaków kierunku, czyli do Egiptu, gdzie również mamy do czynienia z obcą florą bakteryjną.

Postępowanie w przypadku wystąpienia biegunki w obcym klimacie opisują poniższe punkty.

Leczenie biegunki podróźnych

- Nawodnienie
- Wcześniej rozpocząć, aby ograniczyć konsekwencje! (= 1 szklanka dla dorosłych, dzieci: 1/2 szklanki)
- Z wyjątkiem minimalnych objawów, nawodnienie należy uzupełnić
- elektrolitami (doustne preparaty nawadniające)..

Objawy umiarkowane

- Nawodnienie plus Loperamid

Objawy nasilone

- Nawodnienie plus Loperamid plus antybiotyk, lub chemioterapeutyk

Kontakt z lekarzem w następujących sytuacjach:

- Gorączka $>39^{\circ}\text{C}$
- Wymioty nie ustające przez >2 dni
- Czerwonka
- Objawy utrzymujące się >5 dni
- Cięża
- Małe dzieci ($\leq 6-8$ lat)
- Osoba starsza (≥ 65 lat)

Biegunka przewlekła zazwyczaj nie jest tak burzliwa, jak ostra, ale z powodu długotrwałego przebiegu może doprowadzić do ciężkich zaburzeń metabolicznych. (2)

Przyczyną przewlekłej biegunki z wyniszczeniem mogą być:

- choroby trzustki ze znacznym upośledzeniem jej czynności (przewlekłe zapalenie, mukowiscydoza, rak),
- celiakia, czyli choroba trzewna, występująca w każdej grupie wiekowej, nie tylko u dzieci,
- choroby zapalne jelit – swoiste, np. pelzakowica (ameboza) oraz nieswoiste, np. choroba Leśniowskiego i Crohna bądź wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- inne, m.in. przebyta resekcja odcinkowa jelita, miażdżyca.

Biegunkę nieprowadzącą do niedoborów powodują:

- niektóre postacie zapalenia jelita grubego
- nadczynność tarczycy
- zaburzenia czynnościowe, określane mianem zespołu jelita nadwrażliwego. (IBS)

Ta ostatnia przyczyna jest warta podkreślenia, gdyż powoduje niepokój pacjentów i dość często prowadzi do konsultacji oraz licznych badań.

Zespół Jelita Nadwrażliwego, a leki dostępne w aptece bez recepty

Poniższe objawy, które występowały w ciągu 3 z ostatnich 12 miesięcy, mogą być symptomem Zespołu Jelita Nadwrażliwego (IBS-irritable bowel syndrome, należy omówić je z lekarzem.

Kurczowe bóle brzucha, oraz 2 z 3 poniższych objawów:

- Uczucie pełności i wzdęcia
- Utrzymująca się biegunka, lub zaparcia, albo jedno i drugie
- Uczucie, że nie udało ci się całkowicie wypróżnić

Dodatkowo mogą występować *wiatry i gazy*.

Ponieważ jest to choroba, której przyczyna nie jest do końca poznana, diagnostyka jej polega na wykluczeniu innych przyczyn, które w przebiegu obserwacji mogą sugerować źródło objawów. Etiopatogeneza objawów IBS nie została do końca poznana, w jednym z badań wykluczono podłoże alergiczne choroby.(7)

Wyróżniamy 4 postacie IBS, ze względu na charakter zaburzenia rytmu wypróżnień.

Są to :

- postać biegunkowa, D-IBS, najczęstsza z przeważającą biegunką
- postać zaparciowa, C-IBS, z przeważającymi zaparciami
- postać mieszana, M-IBS, z naprzemiennie występującymi zaburzeniami perystaltyki
- postać nieokreślona, U-IBS, niejednoznacznym charakterem objawów
- postać poinfekcyjna, PI-IBS, jako osobna kategoria, powikłanie po przebytych infekcjach przewodu pokarmowego.

W czasie trwania choroby, możliwa jest zmiana podtypu.

Ocenia się, że niespełna połowa osób z IBS, ma zdiagnozowaną jednostkę chorobową, a tylko około 10% chorych jest pod stałą opieką gastroenterologa, należy przyjąć, że znaczna część chorych leczy się korzystając z pomocy lekarza ogólnego, bądź samodzielnie przy użyciu leków dostępnych bez recepty w aptece.

Ponieważ jest to zespół nawracających objawów nieprowadzący do ciężkich powikłań, pacjenci ci stale powracają do aptek w celu nabycia leków na kurczowe bóle brzucha, biegunkę, zaparcia i wzdęcia.

Charakterystycznym objawem kurczowego bólu brzucha w przebiegu IBS, jest ich nie występowanie w nocy podczas snu z nasileniem porannym i po posiłku. Substancja dostępna bez recepty, która skutecznie łagodzi te objawy jest hioscyna.

Wzdęcia są częstym objawem towarzyszącym w IBS. Wykazano, że stosowanie symetykonu wraz z cytrynianem alweryny w sposób istotnie lepszy niweluje dolegliwości bólowe mierzone w skali VAS oraz wpływa pozytywnie na poprawę symptomatologiczną u chorych z IBS. Jest to twardy dowód na przydatność symetykonu oraz cytrynianu alweryny w leczeniu chorych z IBS zgłaszających bóle brzucha czy dyskomfort w jamie brzusznej.(8)

W przypadku chorych z przewlekłymi zaparciami lekiem zalecanym z przepisu lekarza jest często Trimebutyna (Debridat), która przez pobudzenie na obwodzie receptorów opioidowych mi, kappa, delta oraz wpływ modulujący na uwalnianie peptydów (gastryny, glukagonu, motyliny, wazoaktywnego peptydu jelitowego) powoduje zwiększenie perystaltyki jelita grubego oraz zmniejszenie jego wrażliwości na bodźce. Warto wspomnieć podczas wydawania tego preparatu o konieczności zastosowania się do zaleceń lekarza i przyjęciu całej zalecanej dawki przez okres około 2-3 tygodni, co w wielu przypadkach spowoduje ustąpienie zaparć na dłuższy okres. Przerwanie leczenia po pierwszym wypróżnieniu bardzo szybko powoduje powrót problemów z perystaltyką. Jednym z najczęstszych problemów osób cierpiących na IBS jest biegunka, która przyjmuje postać motorycznej. Lekiem wskazanym do stosowania doraźnego może być loperamid, który natychmiast złagodzi objawy.

Wyniki wielu badań sugerują, iż zaburzenia równowagi flory jelitowej i związane z tym zaburzenia bariery jelitowej, mogą doprowadzać do nasilenia objawów z przewodu pokarmowego. Probiotyki poprzez przywrócenie prawidłowego składu mikroorganizmów jelita mogą przyczynić się także do poprawy stanu nabłonka i przez to wpłynąć

korzystnie na leczenie zaburzeń czynnościowych jelita grubego. W związku z tym w łagodzeniu objawów z przewodu pokarmowego będzie pomocne zastosowanie probiotyków. Z wielu preparatów w tej kategorii na uwagę zasługują leki posiadające w swoim składzie szczepy *Lactobacillus plantarum* 299v (9), oraz *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, które zostały przebadane w kierunku łagodzenia objawów IBS.(10)

Podsumowanie

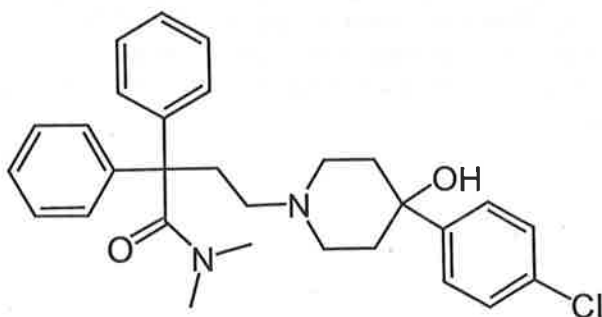
Z przytoczonych danych epidemiologicznych wynika, że w praktyce aptecznej bardzo często spotykamy pacjentów z objawem biegunki. Dużą grupę stanowią również osoby zgłaszające się po doraźną pomoc z objawem kurczowego bólu brzucha, wzdęć i zaparć. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż zdiagnozowanie IBS przeprowadzane jest przez lekarza przez eliminację podejrzewanych innych schorzeń, które mogą manifestować się podobnymi objawami.

Jednym z najczęstszych objawów zgłaszanych przez pacjentów aptek jest biegunka.

W leczeniu objawu biegunki jednymi z najpopularniejszych są preparaty z loperamidem.

Wskazania loperamidu to: objawowe leczenie ostrej i przewlekłej biegunki, oraz u pacjentów z przetoką jelita krętego w celu zmniejszenia liczby i objętości stolców oraz zwiększenia ich konsystencji. Można ostatnio również przeczytać o działanie przeciwsекреcyjnym – odwracającym wpływ toksyny cholery i niektórych toksyn *E.coli*, natomiast nie jest ono zarejestrowane w ChPL leków z loperamidem i nie może stanowić wskazania do stosowania tych preparatów.(11)

Przy poleceniu tych środków należy pamiętać o korzyściach i zagrożeniach jakie za nim stoją. Podczas wydawania leku należy upewnić się, czy w danym przypadku preparat nie jest przeciwwskazany. Jest to preparat wskazany do objawowego leczenia każdego rodzaju biegunki, niemniej należy wykazać szczególną ostrożność przy poleceniu preparatu, u pacjentów, u których występują objawy ogólne w postaci gorączki, silnych bólów brzucha, czy jednoczesnego krwawienia z odbytnicy, gdyż mogą to być objawy ostrej czerwotki, lub ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelit, albo bakteryjnego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy spowodowanym chorobotwórczymi bakteriami z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*, bądź rzekomobłoniastego zapalenia jelit, związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim zakresie działania, które to jednostki chorobowe są przeciwwskazaniem do stosowania loperamidów.



Piśmiennictwo

1. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects A.P.S. Hungin, P.J. Whorwell, J. Tack and F. Mearin (n=41984)
2. Biegunka, dr n. med. Włodzimierz Zych, Gastrologia Medycyna Praktyczna <http://gastrologia.mp.pl/objawy/show.html?id=50644>
3. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. A.P.S. Hundin, L. Chang, G.R. Locke, E.H. Dennis and V. Barghout.
4. Epidemiologia dolegliwości brzusznych w polskiej populacji: Bartłomiej Antoni Ziółkowski, Agnieszka Pacholec, Maria Kudlicka, Agnieszka Ehrmann, Jacek Muszyński Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7 (1): 20–25
5. Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego u chorych hospitalizowanych – obraz kliniczny i endoskopowy, problemy diagnostyczne i terapia. M. Błaszczyński, M. Żorniak, P. Król, M. Roleder, B. Reszka – Gastroenterologia 2012, 19, supl. 1
6. I. Adachi, J.A., H.D. Backer, and H.L. DuPont, Infectious diarrhea from wilderness and foreign travel, in Wilderness Medicine, P.S. Auerbach, Editor. 2007, Mosby Inc.: St. Louis (Missouri, USA). p. 1418-1444
7. Stężenie IgG przeciwko alergenom pokarmowym u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego i osób zdrowych Iwona Traczyk, Mirosław Jarosz, Ryszard Tomasiuk, Wioleta Respondek Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (6): 382–387
8. Zastosowanie symetykonu i cytrynianu alweryny u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego Wittmann T, Paradowski L, Ducrotte P i wsp. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2012; 20.02.2012
9. Sanprobi IBS (Lactobacillus plantarum 299v) - probiotyk z wyboru u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego Sawant PD. i wsp.,: Evaluation of Lactobacillus plantarum 299v Efficacy in IBS: Results of a Randomized Placebo-Controlled Trial in 200 Patients. Gastroenterology 2010; 138; Suppl 1/IPC|28.10.2011
10. Przydatność stosowania Bifidobacterium bifidum MIMBb75 w zespole jelita nadwrażliwego Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M i wsp. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life — a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2011; |20.04.2011
11. Brunton L., Parker K., Blumenthal D., Buxton I. Podręcznik farmakologii i terapii Goodmana i Gilmana. wydanie polskie pod red. Buczek W. 2010, Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o, str. 425

SPIS TREŚCI

1.	<i>Aleksander A. Kubis</i> Wspomnienie o magister farmacji Janinie Samsonowicz	5
2.	<i>Halina Milnerowicz</i> Dopalacze – czy rzeczywiście bezpieczne?	9
3.	<i>Bernard Panaszek</i> Zasady postępowania w zakażeniach dróg oddechowych	25
4.	<i>Paradowski Bogusław</i> Choroba Alzheimera wyzwaniem medycyny XXI wieku	37
5.	<i>Bożena Regulska-Iłow</i> Postępowanie dietetyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów	47
6.	<i>Anna Prescha</i> Nutrigenomika - interakcje między składnikami żywności a genami	57
7.	<i>Jarosław Żugaj</i> Biegunka i Zespół Jelita Nadwrażliwego w praktyce aptecznej	65