

Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 15 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 15
2009**

Wrocław 2010

Komitet Organizacyjny
zebrań naukowo-szkoleniowych
w 2009 roku
Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Katarzyna Małolepsza-Jarmołowska
dr Olaf Gubrynowicz

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

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

Copyright by PTFarm Oddział Wrocławski

ISSN 1509-5517

Nakład: 1500+18 egz.

Wydawca:
PTFarm Oddział Wrocławski

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

Farmaceutyczny Zakład Naukowo - Produkcyjny „Biocheffa”

Firma została zarejestrowana w maju 1991r. Zatrudnia 14 osób w tym prof.dr.nauk med. Floriana Ryszkę i dr hab. nauk farm. Barbarę Małgorzatę Dolińską. Zespół badawczy łączy również 6 doktorantów oraz 5 magistrantów. Zakład prowadzi także staże produkcyjne i praktyki wakacyjne dla studentów w zakresie biotechnologii.

FZNP „Biocheffa” posiada koncesję na produkcję niesterylną – formy stałe rozdozowane jednostkowo, niesterylne formy płynne - wyroby medyczne do dezynfekcji i produkcję sterylną – formy płynne rozdozowywane jednostkowo.

Prowadzi również za zgodą GIS- produkcję suplementów diety – preparaty: wapnia, magnezu, cynku, seleniu, chromu, bioflawanoidów i inuliny.

Do osiągnięć firmy należy: ponad 30 publikacji z zakresu technologii postaci leku, trwałości leków, farmakokinetyki, biofarmacji i izolacji hormonów białkowo-peptydowych, 16 opracowanych i wdrożonych do produkcji technologii, 3 patenty krajowe, 2 zgłoszenia patentowe europejskie, 25 zgłoszeń patentowych, 13 znaków ochrony własności przemysłowej.

Firma uczestniczyła i uczestniczy w realizacji 13 grantów MNiSW w tym w badaniach nad ksenotransplantacją, opracowaniem płynów do przemywania i przechowywania narządów do przeszczepów, nad nowym zastosowaniem hormonów w medycynie i weterynarii, opracowaniem preparatów dla profilaktyki i leczenia nowotworów, zaburzeń krążenia, otyłości i osteoporozy.

Firma prowadzi współpracę z wieloma ośrodkami naukowymi i uczelniami: Instytut Zootechniki w Balicach, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Politechnika Śląska i Wrocławski Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Biocentrum Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz wybitnymi specjalistami w dziedzinie medycyny, weterynarii, chemii, biologii, biotechnologii.

Prof. Florian Ryszka brał udział w misji gospodarczej ze Śląska do stanu Colorado (USA) celem nawiązania współpracy naukowo-technicznej z ośrodkami w tym stanie.

Firma jest członkiem:

- Śląskiego Centrum Biotechnologii (Politechnika Śląska)
- Polskiej Izby Gospodarczej Zaawansowanych Technologii
- Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”
- Kłaster „Nutribiomed”, we Wrocławiu.

*Farmaceutyczny Zakład Naukowo - Produkcyjny
„Biocheffa”
ul. Kasztanowa 3
41-205 Sosnowiec*

Czynnik etiologiczny chorób prionowych

Definicja

Prion – czynnik zakaźny, który wywołuje genetyczne lub transmisyjne encefalopatie gąbczaste, zwane również transmisyjnymi amyloidozami mózgowymi. Termin prion utworzony został z wyrazów oznaczających białkowe cząstki zakaźne (ang. *proteinaceous infectious particles*). Czynnikiem ten nie jest wirusem, nie zawiera kwasu nukleinowego, posiada naturę białkową [3, 10].

Charakterystyka czynnika

Badania Prusiner [8] przeprowadzone na modelach zwierzęcych: owce, kozy lub myszy, pozwoliły temu badaczowi na wyizolowanie z mózgu zakażonych zwierząt czynnika infekcyjnego, który składa się wyłącznie z białka. Za badania te, Prusiner otrzymał Nagrodę Nobla w 1997 roku. W badaniach molekularnych wykazał, że istnieją dwie postacie białka prionowego: białko Prp^c oraz Prp^{sc}.

Białko Prp^c – jest białkiem komórkowym, które występuje u zdrowych ludzi i zwierząt. Kodowane jest przez gen autosomalny (PRNP), który zlokalizowano u człowieka na chromosomie 20, a u myszy na chromosomie 2 [9, 11]. Obecnie wiadomo, że gen ten występuje również u ptaków, gadów i nicieni. Ekspresja genu PRNP występuje głównie w tkance nerwowej, śledzionie, grasicy, jelitach, sercu, płucach i rogówce [12]. Fizjologiczne białko Prp^c jest stale syntetyzowane i szybko ulega degradacji – półokres trwania wynosi 3-6 godzin. Białko Prp^c o masie cząsteczkowej 27-30 kDa złożone jest z 253 aminokwasów, spośród których 32 aminokwasy na N-końcu cząstki tworzą sekwencję sygnałową do translokacji oraz 23 aminokwasy na C-końcu wiążą białko z powierzchnią komórek. Cząstka Prp^c tworzy trzy helisy α .

Funkcje białka prionu komórkowego są następujące:

- Prp^c reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia w neuronach.
- Prp^c uczestniczy w cyklu aktywności i snu oraz procesach uczenia się i zapamiętywania.
- cząstki Prp^c są zdolne do wiązania jonów miedzi. Białko to działa zatem jako ochronny chelator.
- Ponadto Prp^c posiada właściwości przeciwutleniające, chroni komórki przed stresem tlenowym [1].

Białko patologiczne PrP^{sc} scrapie.

Białko PrP^{sc} kodowane jest również przez gen PRNP. Charakterystyczną cechą PrP^{sc} jest wysoka oporność na pewne enzymy proteolityczne, co odróżnia go od PrP^c. Białko PrP^{sc} różni się od PrP^c konformacją przestrzenną. PrP^c posiada trzy helisy α oraz dwie „harmonijki β ”. Z kolei PrP^{sc} zawiera przeważającą ilość „harmonijek β ” oraz różni się od PrP^c ilością skrętów i zwojów [ang. „turn and coil”). Różnice we właściwościach obu cząstek przedstawiono w tabeli 1.

Właściwości	PrP ^c	PrP ^{sc}
Zawartość struktur α -helikalnych	42%	30%
Zawartość struktur β -zwojowych	3%	43%
Zawartość struktur turn and coil	55%	27%
Rozpuszczalność w łagodnych detergentach	rozpuszczalne	nierozpuszczalne
Wrażliwość na trawienie proteinazą K	wrażliwe	względnie odporne
Wrażliwość na fosfolipazę C	wrażliwe	względnie odporne

Tab. 1. Właściwości izoformy PrP^c i PrP^{sc} [1].

Mechanizmy przemiany fizjologicznych cząstek w chorobotwórcze może odbywać się na dwóch odrębnych drogach:

- Pierwszy mechanizm związany jest z mutacją w obrębie genu PRNP, która prowadzi do zmiany jednego aminokwasu na inny np. praliny na leucynę. Mutacja ta jest wynikiem tranzycji cytozyny na tyminę. Zmutowane cząstki PrP^{sc} wywołują dziedziczne choroby pionowe takie jak: zespół Gerstmana-Streusslera-Scheinkera (zespół GSS) lub śmiertelna rodzinna bezsenność.

- Drugi mechanizm, który nie został dotychczas do końca wyjaśniony, stanowi tzw. model matrycy. PrP^{sc} funkcjonuje jako matryca zmieniająca konformację przestrzenną PrP^c w PrP^{sc}. Obecnie wiadomo, że procesowi temu towarzyszy zmiana wiązań kowalencyjnych wewnątrz cząstki [1]. Tego typu zmiana powoduje zakaźność prionów PrP^{sc}, jak: kuru lub jatrogenna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).

Przypuszczalny mechanizm działania PrP^{sc} jest następujący. Przekształcenie PrP^c w PrP^{sc} odbywa się w neuronach. PrP^{sc} gromadzi się w wewnątrzkomórkowych pęcherzykach, tzw. lizosomach. Lizosomy wypełnione cząstkami PrP^{sc} pękają, co prowadzi do uszkodzeń komórek. Uwolnione z uszkodzonych komórek cząstki PrP^{sc} atakują kolejne komórki. Uszkodzona tkanka mózgowa przypomina gąbkę – stąd często używana nazwa encefalopatia gąbczasta. Część PrP^{sc} ulega rozpadowi, a powstające fragmenty tworzą charakterystyczne płytki w mózgu chorego. Płytki te są podobne do widocznych w chorobie Alzheimera. Nie wydaje się jednak, że są one główną przyczyną uszkodzeń tkanki mózgowej.

Należy podkreślić, że wśród nas żyją szczęśliwcy, którzy mają wrodzoną oporność na konwersję PrP^c w PrP^{sc}. Osoby te oporność zawdzięczają mutacji w genie PRNP, którą określamy jako M129V. U ludzi tych konwersja albo nie zachodzi, albo trwa

nawet kilkadziesiąt lat.

Zakażenie prionami może odbywać się na różne sposoby [5, 12]. Obecnie wiadomo, że priony mogą być przekazywane nie tylko z pokarmem lub w trakcie przeszczepów rogówki, ale również innymi, następującymi drogami:

1. Zakażenie płodu przez matkę, nosicielkę prionów
2. W wyniku kontaktu z krwią chorego np. transfuzji
3. Zabiegów chirurgicznych
4. W trakcie szczepień
5. Inhalacji pyłów zawierających priony

Omawiany czynnik zakaźny charakteryzuje się dużą opornością na stosowane powszechnie środki dezynfekcyjne: promieniowanie UV, gotowanie, sterylizację zarówno suchym gorącym powietrzem jak i autoklawowanie, które niszczy go dopiero przy 132°C przez ok. 5 godzin lub 136°C przez 1 godzinę. Oporny jest również na środki chemiczne, takie jak: formalina, alkohol lub nadmanganian potasu. Niszczony jest natomiast przez 1M NaOH po 24 godzinach.

Charakterystyczne cechy większości chorób prionowych:

1. Choroby zawsze śmiertelne
2. Choroby dotyczą mózgu, degenerację i rozpad neuronów, znaczne ubytki w tkance mózgowej – encefalopatia gąbczasta – powstawanie płytek amyloidu.
3. Choroby rzadko występujące: $1 \times 10^6 - 1 \times 10^8$
4. Choroby o przebiegu na ogół wolnym.
5. Są to choroby o charakterze genetycznym lub zakaźnym.

Choroby prionowe, czyli encefalopatie gąbczaste typu zakaźnego mogą być przenoszone pomiędzy ludźmi, zwierzętami, a także w układzie zwierzę-człowiek. Pośmiertnie stwierdza się obecność w tkance mózgowej płytek amyloidu oraz charakterystycznych zmian gąbczastych w substancji szarej mózgu.

Choroby prionowe można podzielić na występujące u ludzi i zwierząt. U ludzi należy wymienić następujące choroby:

1. Kuru – opisaną w 1959 roku przez Gajdusek'a i wsp. [2]
2. Różne postacie choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD)

Choroba kuru występowała w plemieniu Fore, które żyje na Nowej Gwinei. Kuru w języku tubylców oznacza *drzeć*. Była ona nazwana również „chorobą śmiejącej się śmierci”, z uwagi na grymas twarzy ludzi będących w ostatnim stadium choroby. Choroba kuru miała charakter zakaźny. Wstępne obserwacje wykazały, że jedynie w tym plemieniu panował zwyczaj kanibalizmu, polegający na zjadaniu mózgów zmarłych członków plemienia. Bezpośredniego dowodu, że jest to choroba zakaźna dostarczył Gajdusek i wsp. [2], którzy zakażali szympansy preparatami pochodzącymi z mózgów ludzi zmarłych na kuru. Okres wylegania się choroby u małp trwał od 18 do 30 miesięcy. W dalszych badaniach Gajdusek pobrał próbki mózgu zmarłych szympanсів i zakażył partię zdrowych zwierząt, u których ponownie wystąpiły objawy chorobowe. Za badania nad kuru Gajdusek dostał Nagrodę Nobla w 1976 roku. Władze Nowej Gwinei wydały zakaz praktyk kanibalistycznych i obecnie choroba ta została zlikwidowana.

Problemem nadal aktualnym są różne postacie choroby CJD. Tę część referatu

zaczepnąłem z prac prof. Jerzego Kulczyckiego z Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie.

Choroby CJD można podzielić na formy warunkowane genetycznie, obecnie ocenia się, że stanowią one około 15% wszystkich postaci CJD. Są to: tzw. rodzinne postaci CJD. Przyczyną tych chorób są, jak wspomniano wcześniej, mutacje w genie PRNP. Pierwsza z nich jest to zespół GSS. Dotychczas zidentyfikowano 41 mutacji punktowych. Zespół GSS został opisany w szeregu krajów Europy, w tym w Polsce [6]. Objawy są następujące: narastające otępienie kończące się z reguły śmiercią.

Drugą postacią dziedziczną jest śmiertelna rodzinna bezsenność. Podstawowym symptomem tej choroby jest właśnie bezsenność. Chory przez okres od 2 do 3 tygodni nie odczuwa potrzeby snu, może normalnie pracować i funkcjonować. Kulczyki i wsp. opisali w Polsce dwóch chorych z tym zespołem [4].

Występują dwie postaci choroby CJD o charakterze zakaźnym:

- Jatrogenna postać CJD. Pierwsze przypadki nieumyślnego przeniesienia prionów na człowieka opisano w 1974 roku [4]. Tkanką, która była nośnikiem patogenu, była rogówka pobrana od osoby, która zmarła z objawami demencji.

Obecnie opisano szereg przypadków nieumyślnego zakażenia człowieka:

- w wyniku przeszczepu opony twardej – ok. 114 przypadków
- w wyniku stosowania źle wyjałowionych narzędzi szczególnie w neurochirurgii – ok. 10 przypadków
- leczenie hormonem wzrostu, który pobrano od osób zmarłych. Ostatnio (1988 rok) we Francji opisano aż 110 przypadków tej postaci zakażenia.

W sumie zakażeń jatrogennych szacuje się na ok. 370 przypadków. Czas wystąpienia choroby jest różny i waha się od 16 miesięcy po zakażeniu domózgowym do 30 lat po leczeniu hormonami. Dotychczas nie opisano przypadków jatrogennej postaci JCD nabytych przez pracowników laboratoriów, np. techników sekcyjnych [4].

Drugą postacią JCD o charakterze zakaźnym jest tzw. wariant JCD (vJCD). Został on wykryty w 1995 roku w Edynburgu. Do końca roku 2002 wykryto 120 przypadków w Wielkiej Brytanii oraz kilka na kontynencie europejskim. Badania laboratoryjne dowiodły, że istnieje ściśle powiązanie pomiędzy tą postacią CJD a chorobą szalonych krów. Do zakażenia dochodzi drogą pokarmową w wyniku konsumpcji wołowiny skażonej prionami. Charakterystyczną cechą vJCD jest to, że może ona występować u młodych ludzi – średnia wieku 28 lat. Objawy to: silne pobudzenie, które przechodzi w agresję, splątanie oraz urojenia.

U chorych na vJCD w odróżnieniu od innych postaci tej choroby, Prp^{sc} występuje również w tkankach poza układem nerwowym np. śledzionie, węzłach chłonnych i migdałkach podniebiennych. Biopsję migdałków wykonuje się dla wykluczenia lub potwierdzenia choroby. Badanie to jest uważane za niemal w 100% swoiste.

Odrębną postacią CJD jest tzw. sporadyczna postać tej choroby. Występuje z częstością 1×10^6 w populacji rocznie. Nie obserwuje się przeniesienia jej z człowieka na człowieka. Występuje najczęściej w starszym wieku. Okres inkubacji może być w tym przypadku bardzo długi – od 20 do 30 lat. Kulczyki wraz z zespołem opisali 3 przypadki sporadycznej postaci CJD. Objawy są następujące: szybko narastające otępienie, ruchy mimowolne, zaburzenia równowagi, oczopląs i skandowana mowa.

Choroby prionowe zwierząt

Choroba scrapie (ang. *scrapie* – skrobać, drapać).

Pierwsze obserwacje dotyczące tej choroby pochodzą z 1770 roku. Jest to choroba owiec, po raz pierwszy zaobserwowana w Szkocji w, następstwie której u chorych zwierząt występuje silne swędzenie skóry i wyrywanie przez owcę wełny. Choroba ma charakter zakaźny. Można ją w warunkach laboratoryjnych przenieść na inne zwierzęta, np. myszy i chomiki. W naturalnych warunkach na scrapie mogą chorować kozy i krowy. Objawy są następujące:

1. Silne swędzenie skóry oraz wydrapywanie wełny – scrapie of wool.
2. Zakaźne biegunki – wrotami zakażenia jest droga pokarmowa
3. Zmiany mózgowe – encefalopatia gąbczasta – objawy to degeneracja neuronów i ich rozpad. Po kilku miesiącach od wystąpienia objawów następuje śmierć zwierzęcia.

Gąbczasta encefalopatia bydła [7] (*bovine spongiform encephalopathy* – BSE)

BSE zwana potocznie chorobą szalonych krów należy do zakaźnych postaci chorób pionowych. BSE jest uznana za zoonozę [7]. Objawy są następujące: szalona płochliwość zwierząt, zaburzenia w chodzie i śmierć zwierzęcia.

Pierwsze 18 przypadków stwierdzono w Anglii w 1985 roku. Szczyt zachorowań przypadł na rok 1992, w którym na BSE zapadło ok. 40 tys. Zwierząt. W latach 1981-1985 rozpoczęto w Anglii dodawać do paszy mączki kostnej uzyskanej z padłych zwierząt, wśród których były także chore na scrapie. W roku 1988 zakazano administracyjnie stosowania „kanibalizmu zwierzęcego”. Laboratoryjnie wykazano związek pomiędzy scrapie – chorobą szalonych krów – vCJD. Zakaźność materiałów pobranych od zwierząt z BSE można podzielić na 4 kategorie:

1. Wysoka zakaźność – mózg i rdzeń kręgowy
2. Średnia zakaźność – śledziona, jelita, nadnercza
3. Niska zakaźność – śluzówka nosa, wątroba, włosy skóra
4. Nie wykazano zakaźności mleka i siary

Warto podkreślić, że choroby prionowe mogą występować również u dzikich zwierząt, takich jak jelenie oraz co ciekawe u zwierząt mięsożernych.

Diagnoza kliniczna i diagnostyka

W rozpoznaniu chorób pionowych mają znaczenie [7]:

1. Objawy neurologiczne
2. Wyniki takich badań, jak: zapis EEG, badania metodą rezonansu magnetycznego, obecność białka 14-3-3 w PMR (w postaci sporadycznej CJD), enolazy neuronowej powstałej w wyniku uszkodzenia neuronów.
3. W dziedzicznych postaciach CJD – wykrycie mutacji w genie PRNP
4. Próba biologiczna na zwierzętach laboratoryjnych.
5. „Złotym standardem” w rozpoznaniu CJD pozostaje pośmiertna ocena histopatologiczna tkanki mózgowej
6. Testy serologiczne nie mają znaczenia z powodu braku odpowiedzi immunologicznej zakażonych osobników

Leczenie

Leczeniu osób chorujących na CJD nie poświęcano dotychczas większej uwagi. Obecnie w kilku ośrodkach, w tym Polsce (Instytut Psychiatrii AM w Warszawie) trwają próby leczenia CJD środkami przeciwprionowymi (Phenactil, polisulfonian pentozanu).

Piśmiennictwo

1. Bartosiewicz-Wąsik J., Wąsik T.J., Liberki P.P.: *Biologia molekularna* PrP. XVI Zjazd Pol. Tow. Epidemiol. i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 2003, 5-7 VI, Białystok, 51-62.
2. Gajdusek D.C., Zigas V.: Kuru. Clinical pathological and epidemiological study o fan progressive disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *Am. J. Med.* 1959, 26, 442-459.
3. Krzemiński Z., Majda-Stanisławska E.: *Słowniczek chorób zakaźnych I ich czynników etiologicznych*. A.M. Łódź, Łódź 1977, T. CCXXIV, 50.
4. Kulczycki J.: Charakterystyka różnych postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD). XVI Zjazd Pol. Tow. Epidemiol. i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 2003, 5-7 VI, Białystok, 95.
5. Kulczycki J.: Problem zagrożeń wariantem choroby Creutzfeldta-Jakoba. *Post. Mikrobiol.*, 2006, 45 (sup. 1), 51-53
6. Kulczycki J., Colling J., Łojkowska W., Pornowski T., Wierzbą-Bobrowicz T.: Report on the first Polish case of the Gertsman-Straussler-Scheinker syndrome. *Folia Neuropathol.*, 2001, 39, 27-31.
7. Polak M.P.: BSE (gąbczasta encefalopatia bydła) – występowanie, diagnostyka, zoonoza. *Mikrobiologia Medycyna*, 2002, 4, 3-7.
8. Prusiner S.B.: Novel proteinaceous infections particles cause scrapie. *Science*, 1982, 216, 136-138.
9. Prusiner S.B.: Scrapie prions. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1989, 43, 345-348.
10. Prusiner S.B.: Molecular biology of prion disease. *Science*, 1991, 252, 1515-1518.
11. Szkaradkiewicz A., Chudzicka-Strugała I.: Priony – niekonwencjonalne czynniki zakaźne. *Klinika Chorób Zakaźnych i Zakażenia Szpitalne*, 1998, 2, 49-53.
12. Szostek S.: Choroby prionowe. *Mikrobiologia Medycyna*, 2001, 3, 3-9.

Refluks żołądkowo-przełykowy oraz choroba refluksowa

Refluks żołądkowo-przełykowy, tym terminem określane jest zwrotne przelewanie się treści żołądkowej wstecz do przełyku, które powstaje w wyniku przejściowego osłabienia lub trwałego uszkodzenia mechanizmów antyrefluksowych w obrębie wpustu. Wagę problemu ilustruje fakt, że objawy refluksu notowane są u około 10% populacji społeczeństw wysokorozwiniętych codziennie i u ponad 20% populacji – raz w tygodniu (1, 2). Aby przybliżyć czytelnikowi zagadnienia dotyczące refluksu oraz choroby refluksowej warto krótko omówić anatomię przełyku i wpustu oraz fizjologię aktu połykania. Przełyk jest pierwszym odcinkiem przewodu pokarmowego łączącym jamę ustną z żołądkiem. Ściana przełyku, poza błoną śluzową i podśluzową składa się z 2 warstw mięśniowych – zewnętrznej – podłużnej oraz wewnętrznej – okrężnej. W części bliższej, na granicy gardła i przełyku szyjnego, znajduje się tzw. górny zwieracz przełyku. Jest nim mięsień pierścienno-gardłowy. Natomiast w części dalszej, na granicy przejścia przełykowo-żołądkowego, pogrubiała warstwa mięśni okrężnych przełyku tworzy tzw. dolny zwieracz przełyku (Lower Esophageal Sphincter– LES) (3, 4). Akt połykania jest procesem złożonym, biorą w nim udział mięśnie języka, gardła i przełyku. Podczas połykania kęsa pokarmowego górny zwieracz przełyku ulega otwarciu i pokarm jest przemieszczany do przełyku. Po połyknięciu kęsa pokarmowego zwieracz górny ulega zamknięciu, rozpoczyna się perystaltyka przełyku i pokarm jest przesuwany w kierunku żołądka. Po dojściu fali perystaltycznej do wysokości dolnego zwieracza następuje jego otwarcie i kęs pokarmowy trafia do żołądka. Po czym następuje skurcz dolnego zwieracza i wpust zostaje zamknięty, co zabezpiecza przed zwrotnym odpływem treści żołądkowej do przełyku. Dolny zwieracz przełyku jest najważniejszym, ale nie jedynym, elementem tzw. bariery antyrefluksowej (5). Mechanizm antyrefluksowy jest bardziej złożony, składa się on z szeregu elementów. W jego skład wchodzi: wspomniane wyżej toniczne napięcie LES, czynność odnóg przepony, brzuszny odcinek przełyku dl. 3-4 cm, ostry kąt pomiędzy dnem żołądka a przełykiem (kąt Hissa) oraz więzadła połączenia żołądkowo-przełykowego, zwłaszcza więzadło przełykowo-przeponowe. Szereg badaczy zwraca uwagę również na zależność pomiędzy szybkością opróżniania się żołądka a refluksiem. Przedłużona retencja pokarmu w żołądku przyczynia się do nadmiernej poposiłkowej relaksacji w obrębie dna, co wyzwała relaksację dolnego zwieracza przełyku. W związku z tym, im wolniej następuje opróżnianie żołądka tym większe narażenie śluzówki dalszego odcinka przełyku na refluks (6). Prawidłowa funkcja przełyku i jego zwieraczy regulowana jest czynnikami nerwowymi i hormonalnymi.

Neurotransmitery α -adrenergiczne i α -blokery wpływają na wzrost napięcia dolnego zwieracza przełyku, podobne działanie wywiera gastryna i motylina. Takie hormony jak sekretyna, glukagon cholecystokinina czy somatostatyna zmniejszają napięcie dolnego zwieracza, α -blokery oraz α -stymulatory również wpływają na obniżenie jego napięcia. Nerw błędny natomiast wykazuje działanie dwojakie – zawiera włókna zarówno pobudzające jak i hamujące napięcie dolnego zwieracza przełyku (4, 5, 8). Kończąc wątek dotyczący fizjologii oraz anatomii przełyku i wpustu warto odnotować, że dolny zwieracz przełyku wykazuje stałe napięcie, którego wartość wynosi 10-25 mm Hg, a podczas aktu połykania dochodzi do obniżenia napięcia LES do wartości 1-2 mm Hg. Badania ostatnich lat wykazały, że napięcie LES o wartości 5-10 mm Hg jest w pełni wystarczające do zabezpieczenia przed refluksiem żołądkowo-przełykowym, a przemijające samoistne relaksacje w obrębie LES (Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations – TLESRs) uważane są za główną przyczyną refluksu zarówno u osób zdrowych jak i refluksu patologicznego tj. choroby refluksowej (5, 7, 8, 9, 10, 11).

Choroba refluksowa przełyku (gastroesophageal reflux disease – GERD) to zespół objawów klinicznych i/lub powikłań wywołanych wstecznym odpływem żołądkowo-przełykowym. Tak więc ma ona szeroki wachlarz objawów klinicznych. U części chorych powoduje powstanie zmian w obrębie przełyku pod postacią zapalenia błony śluzowej, owrzodzeń, bliznowych zwężeń czy zmian określanych mianem przełyku Barretta tj. zastąpienia nabłonka wielowarstwowego płaskiego nabłonkiem walcowatym podobnym do nabłonka jelitowego, który to stan uznawany jest za przednowotworowy. U innych choroba refluksowa może przebiegać z typowymi dla niej dolegliwościami przy równoczesnym braku zmian endoskopowych w obrębie przełyku. Ta postać choroby refluksowej nosi nazwę non-erosive reflux disease – NERD lub symptomatic GERD – S-GERD (1, 12, 13). Do podstawowych objawów klinicznych GERD należą: zgaga, regurgitacje i zwracanie, odynofagia (bolesne połykanie), dysfagia (trudności w połykaniu). Te dwa ostatnie objawy są charakterystyczne dla osób z nadżerkową postacią GERD oraz porefluksowym bliznowym zwężeniem przełyku. Poza przełykowymi objawami GERD wśród pewnej liczby chorych występują tzw. pozaprzelykowe jej objawy – laryngologiczne oraz stomatologiczne – duszność, chrypka kaszel czy uszkodzenie szkliwa zębów (1, 2, 14). Do czynników sprzyjających powstaniu GERD należą obecność przepukliny rozworu przełykowego, otyłość, takie nawyki żywieniowe jak zbyt obfite posiłki, napoje gazowane, soki cytrusowe, czekolada, kawa, mięta czy używki – palenie tytoniu, alkohol. W przypadkach typowych rozpoznanie GERD nie nastręcza trudności. Wnikliwy wywiad chorobowy połączony z endoskopią górnego odcinka przewodu pokarmowego stanowi podstawę rozpoznania. U osób z objawami nietypowymi konieczne jest, poza badaniem endoskopowym, przeprowadzenie dodatkowych pomocniczych testów diagnostycznych jak 24-godzinna ph-metria, manometria przełyku, system Bilitec 2000 do monitorowania refluksu żółciowego i osiągnięcie ostatnich lat – impedancja, która pozwala na rejestrację motoryki przełyku w czasie przechodzenia bodźca pokarmowego z równoczesnym różnicowaniem refluksu kwaśnego i żółciowego (15, 16). Leczenie GERD obejmuje: eliminację czynników sprzyjających refluksowi, terapię farmakologiczną, małoinwazyjne metody endoskopowe oraz klasyczne leczenie chirurgiczne (17, 18, 19, 20).

Omawiając zwłaszcza terapię farmakologiczną należy odnotować, że leki alkalizujące i osłaniające są najczęściej stosowane przez osoby z objawami refluksu. Są to leki na ogół bezpieczne, szybko, ale na krótko przynoszące ulgę. Nie wywierają one istotnego wpływu na przebieg choroby, mogą jednak wywoływać działania niepożądane, zwłaszcza u osób starszych, obarczonych schorzeniami innych układów. Biegunka (sole magnezu) lub zaparcia (sole glinu) należą do najłagodniejszych. U chorych z upośledzoną wydolnością nerek niebezpieczna jest hipermagnezemia, a u osób z niewydolnością krążenia i/lub uszkodzeniem wątroby wzrost stężenia sodu może prowadzić do zatrzymanie płynów i niebezpiecznego w skutkach przewodnienie. Leki z grupy H₂-blokerów na ogół uznawane są za bezpieczne. Ich korzystny efekt leczniczy obserwowany jest tylko u ok. 50% chorych z GERD. Znoszą one objawy refluksu, ale czas ich działania jest stosunkowo krótki (1, 5). Zbyt długie stosowanie wysokich dawek H₂-blokerów może jednak powodować uszkodzenie układu nerwowego. Do najnowszej generacji leków stosowanych w leczeniu GERD należą inhibitory pompy protonowej (IPPs) – omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, ezomeprazol (Nexium). Odległe obserwacje kliniczne wykazują, że ta grupa leków jest wyjątkowo bezpieczna, prawie nie wywołuje objawów ubocznych (20, 21, 22). Bóle głowy, nudności, bóle brzucha czy biegunka występują sporadycznie. Wyjątkiem są osoby z nadwrażliwością. Jednak badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że IPPs zmieniają florę bakteryjną żołądka i wywołują hiperplazję komórek okładzinowych (23, 24). W związku z powyższym powstaje pytanie: czy może to prowadzić do rozwoju rakowiaka żołądka i/lub innych nowotworów przewodu pokarmowego? Na obecnym etapie badań jeszcze nie ma odpowiedzi na to pytanie. Badania ostatnich lat wykazały, że długotrwałe przyjmowanie leków z grupy IPPs, zwłaszcza przez osoby w podeszłym wieku, może mieć wpływ na deficyt Vit. B₁₂, wykazano również, że IPPs powodują wzrost przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego, co u osób przyjmujących inne leki może mieć poważne implikacje kliniczne (25, 26). Pamiętając, że przemijające samoistne relaksacje w obrębie LES uważane są za główną przyczynę refluksu, warto zwrócić uwagę na pewne leki, które obniżają napięcie LES. Należą do nich: diazepam, dopamina, teofilina, środki narkotyczne, blokery kanału wapniowego, doustne środki antykoncepcyjne, plasterki nikotynowe. Nie można również zapominać o lekach, które bezpośrednio uszkadzają błonę śluzową przełyku. Wśród nich - aspiryna, niesterydowe leki p/zapalne (np. ibuprofen), tetracyklina, potas, preparaty zawierające żelazo (27).

Znakomita większość chorych na GERD może być leczona zachowawczo z dobrym wynikiem i tylko niewielki odsetek chorych zgłasza nietolerancję na stosowane leki (28). Inną, znacznie liczniejszą grupę ok. 20%, stanowią chorzy, u których mimo stosowania wysokich dawek leków leczenie zachowawcze jest nieskuteczne (28). Ta grupa pacjentów kwalifikowana jest do zabiegów antyrefluksowych. Procedury antyrefluksowe w tym konwencjonalne leczenie operacyjne jest wskazane u chorych z powikłaniami przełykowymi w przebiegu GERD (masywne owrzodzenia błony śluzowej przełyku, nawracające krwawienia, porefluksowe bliznowe zwężenia, przełyk Barretta) oraz u chorych z utrzymującymi się powikłaniami ze strony układu oddechowego (nawracające zapalenia gardła, zatok, dróg oddechowych) (29). Osobną grupę stanowią

chorzy, młodzi i aktywni zawodowo, którzy nie godzą się na rygor przyjmowania leków do końca życia (28, 29). Współczesna medycyna oferuje szeroki wachlarz procedur antyrefluksowych poczynając od operacji klasycznych poprzez operacje laparoskopowe po tzw. procedury małoinwazyjne (19, 30, 32, 33, 34). Wśród tych ostatnich stosowane są: endoskopowa plikacja w obrębie połączenia przełykowo-żołądkowego, endoskopowe techniki iniekcyjne w obrębie dolnego zwieracza przełyku (Enteryx, Gatekeeper, Hydrogel prosthesis), edkoskopowe oddziaływanie energią fal radiowych o wysokiej częstotliwości na okolicę połączenia przełykowo-żołądkowego (Stretta procedure).

W chwili obecnej algorytm postępowania przy wyborze poszczególnych procedur małoinwazyjnych nie jest do końca sprecyzowany. Wymagają one bowiem dalszych badań i dłuższych obserwacji klinicznych (31, 32, 33, 34). Również dalszych badań wymaga choroba refluksowa, która, mimo postępu jaki dokonał się w wyjaśnieniu jej patogenetyki jak i sposobach leczenia, nadal pozostaje istotnym problemem gastroenterologii.

Piśmiennictwo

1. Nowak A, Marek T, Rydzewska G, Paradowski L i wsp. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii: choroba refluksowa przełyku. *Gastroenterologia Polska* 2005,12,313-19.
2. Orlando RC. Reflux esophagitis. *Textbook of Gastroenterology*. Pod redakcją: Yamada T, Alpers DH, Laine i wsp. Wyd. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 1999, 1235-63.
3. Schumacher G.H. Anatomia topograficzna człowieka. ISBN 83-85564-0-50. Wyd. Volumed 1994, 210-13.
4. Strutyńska-Karpińska M, Grabowski K. Wybrane zagadnienia z chirurgii przełyku. ISBN 978-83-7055-127-8. Wyd. Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu 2007, 7-11, 27.
5. Bielecki K. Postępy Nauk Medycznych 2/2001, 2, 68-76.
6. Emerenziani S, Sifrim D. Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. *Curr Gastroenterol Rep* 2005, 7, 3, 190-5.
7. Crookes PF. Physiology of reflux disease: role of the lower esophageal sphincter. *Surg Endosc*. 2006 Apr;20 Suppl 2:S462-6. Epub 2006 Mar 23.
8. Iwakiri K, Tanaka Y, Kawami N et al. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: motility factors. *Nippon Rinsho*, 2007, 65(5):829-35.
9. Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high resolution manometry. *Gastroenterol* 2006, 131, 6, 1725-333.
10. Vakil N. New pharmacological agents for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2008, 8, 2, 117-22.
11. Boeckxstaens GE. Reflux inhibitors a new approach for GERD? *Curr Opin Pharmacol* 2008, 8, 6, 685-9.
12. Soll AH, Fass R. Gastroesophageal reflux disease: presentation and assessment of a common, challenging disorder. *Clin Cornerstone* 2003, 5, 4, 2-14.
13. Long JD, Orlando RC. Nonerosive reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007, 53, 2, 127-41.
14. Weldon DR. Gastroesophageal reflux disease and sinusitis: their role in patients with chronic cough. *Allergy Asthma Proc* 2006, 27, 1, 36-44.
15. Toporowska-Kowalska E, Wąsowska-Królikowska K. Nowe metody w diagnostyce choroby refluksowej. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2002, 4, 2, 123-6.
16. Czopnik D, Błoński W, Lenglinger J, Paradowski L. Impedance – expected progress in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Adv Clin Exp Med* 2007, 16, 1, 7-12.
17. Galmiche JP, Bruley des Varannes S. Endoluminal therapies for gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 2003, 361, 9363, 1119-21.
18. Laugier R, Sidaner A, Latard J et al. Endoscopic treatment of GERD: french

- clinical study on the intracardial injection of ethylene-vinyl-alcohol polymer (Enteryx). 12th United European Gastroenterology Week. Gut, 2004; 53: A57.
19. Dundon JM, Davis SS, Hazey JW et al. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter (Stretta procedure) does not prove long term symptom control. Surg Innov. 2008;15, 4, 297-301.
20. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease – like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2006, 19, 3, CD002095.
21. Szeląg A. Czy i czym różnią się inhibitory pompy protonowej między sobą ? XI Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Warszawa, 4-5 czerwca 2004.
22. Mones J. Diagnostic value of potent acid inhibition in gastro-oesophageal reflux disease. Drugs 2005, 65, Suppl 1, 35-42.
23. Vesper BJ, Jawdi A, Altman KW et al. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. Curr Drug Metab 2009, 10, 1, 84-9.
24. Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK. Long-term safety of proton pump inhibitors: risk of gastric neoplasia and infections. Expert Opin Drug Saf 2002, 1, 1, 29-38.
25. Mathieu N. Risk of long-term treatment with proton pump inhibitors. Rev Prat 2008, 58, 13, 1451-4.
26. Mullin JM, Valenzano MC, Whithy M et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. Aliment Pharmacol Ther 2008, 28 11-12, 1317-25.
27. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? Dig Dis 2006, 24, 1-2, 11-46.
28. Bredenoord AJ, Smout AJ. Refractory gastroesophageal reflux disease. Eur J Gastroentero Hepatol 2008, 20, 3, 217-23.
29. Spechler SJ. Gerd and its complications. Mt Sinai J Med 2000, 67, 2, 106-11.
30. Galmiche JP, Bruley des Varannes S. Endoluminal therapies for gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 2003, 361, 9363, 1119-21.
31. Triadafilopoulos G. Endotherapy and surgery for GERD. J Clin Gastroenterol 2007, 41 Suppl 2, 587-96.
32. Watson TJ, Peters JH. Lower esophageal sphincter injections for the treatment of gastroesophageal reflux disease. Thorac Surg Clin 2005, 15, 3, 405-15.
33. Lord RV, Demeester SR, Peters JH et al. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. J Gastrointest Surg 2008 Dec 3. [Epub ahead of print], J Gastroenterol Surg 2009, 13, 4, 602 - 10.
34. Zhi XT, Kavic SM, Park AE. Management of gastroesophageal reflux disease: medications, surgery, or endoscopic therapy? (Current status and trends). J Long Term Eff Med Implants 2005, 15, 4, 375-88.

Naturalne leki w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego.

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie najpowszechniej występujące na świecie stany chorobowe, zyskały miano „epidemii” chorób sercowo-naczyniowych. Około 12 milionów ludzi umiera rocznie na zawały mięśnia sercowego i udary mózgu w proporcji 7 i 5 milionów odpowiednio. W Polsce na ogólną ilość zgonów, 47% ludzi umiera w wyniku chorób sercowo- naczyniowych, większość na zawał mięśnia sercowego oraz nieco mniej na udar mózgu. Choroba wieńcowa mięśnia sercowego obecnie nazywana chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego zajmuje niechlubne pierwsze miejsce jako przyczyna zgonów w skali światowej. Pozostaje także znaczna liczba pacjentów obarczonych mniej lub bardziej trwałym kalectwem i niesprawnością fizyczną i psychiczną w wyniku przebytych chorób układu sercowo- naczyniowego. W rezultacie poza osobistymi dramatami chorych i ich bliskich istnieją ogromne problemy społeczne a także wiążące się z nimi ekonomiczne, odczuwane na całym świecie. Koszty bezpośrednie i pośrednie wynikające z chorób sercowo- naczyniowych osiągają ogromne sumy wynoszące miliardy dolarów czy euro rocznie.

Powyższa trudna sytuacja ma miejsce pomimo znacznego postępu jaki się dokonał i ciągle dokonuje w zapobieganiu i leczeniu chorób sercowo- naczyniowych poczynając od rozpoznania i diagnozowania poprzez liczne nowe leki aż do mniej lub bardziej skomplikowanych zbiegów i operacji chirurgicznych i przeszczepów.

Dla zilustrowania tej sytuacji można zacytować aktualnie często stosowany w kardiologii zabieg wszczepienia bypassów, ma ona miejsce wówczas gdy w tętnicach wieńcowych mięśnia sercowego zostały utworzone złogi miażdżycowe blokujące dopływ krwi i zawartego w niej tlenu do serca co grozi zawałem mięśnia sercowego. Wówczas za pomocą pobranej najczęściej z łydki pacjenta żyły tworzy się, łącząc pobraną żyłę z aortą i końcem zablokowanych tętnic wieńcowych, most aortalno-wieńcowy lub inaczej krążenie obokległe, zapewniające dopływ krwi i tlenu do mięśnia sercowego. Powyższy zabieg nie jest rozwiązaniem absolutnym, czasami jest wymagana kolejna operacja wszczepienia bypassów, jak również we wszczepionej żyły mogą się tworzyć złogi miażdżycowe niemal identyczne jak wcześniejsze w tętnicach wieńcowych. W warunkach poprawnego wszczepienia i braku komplikacji po zabiegu wszczepiony bypass służy na ogół około 10 lat, po tym czasie wszczepienie jest ponawiane.

Często jest także stosowana angioplastyka inaczej balonikowanie naczyń wieńcowych serca. Balonikowanie ma miejsce wówczas gdy występujące w tętnicach wieńcowych złogi miażdżycowe są małe, stanowi ono metodę alternatywną do wszczepiania bypassów. Balonikowanie polega na wprowadzeniu, pod kontrolą rentgenowską, cewnika

do tętnicy udowej i dalej przez aortę do tętnic wieńcowych serca a wraz z cewnikiem balonika lub aktualnie lasera albo nożyka obrotowego. Wprowadzony do tętnicy wieńcowej balonik napęnia się płynem pod ciśnieniem a napęnlony balonik zgniata znajdujące się w tętnicy wieńcowej złoże miażdżycowe i dociska je do ściany naczynia, natomiast za pomocą nożyków i laserów mechanicznie usuwa się te złoże. Stosuje się także wprowadzenie specjalnego rusztowania tzw. stentu stanowiącego protezę wewnątrznacyniową wzmacniającą od wewnątrz ścianę naczynia. Zabieg ten ma pewne wady, gdyż uszkadza tętnice wieńcowe, co powoduje tendencje do ich zablokowania przez tworzone zakrzepy, może wystąpić w około 30% przypadków powtórne zamknięcie tętnicy wieńcowej.

Zacytowane jako wyraz postępu w nowoczesnej kardiologii powyższe zabiegi w znacznym stopniu przyczyniają się do poprawy stanu pacjentów i ratują im życie jednak niekorzystne dane statystyczne są ciągle alarmujące. Obserwuje się znaczne trudności w całkowitym wyleczeniu chorób sercowo – naczyniowych takich np. jak choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze krwi, miażdżycy, niewydolność krążenia pochodzenia sercowego i inne. W zdecydowanej większości przypadków uzyskuje się złagodzenie przebiegu choroby, jej spowolnienie, zmniejszenie jej negatywnych skutków i objawów a rzadziej pełne wyleczenie, jednak ta działalność włącznie z leczeniem objawowym przynosi znaczącą ulgę choremu. poprawia komfort i przedłuża okres życia.

Wobec częstego występowania chorób sercowo-naczyniowych na pierwszy plan wysuwa się zapobieganie schorzeniom układu sercowo-naczyniowego i niedopuszczanie do ich powstawania co również nie jest rzeczą łatwą. W zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym ważną rolę spełniają leki pochodzenia roślinnego i naturalnego, natomiast w zaistniałych już schorzeniach sercowo-naczyniowych w większości aktualnie stanowią one pożyteczne leki wspomagające i uzupełniające zasadniczą kurację. Przegląd najważniejszych chorób układu sercowo-naczyniowego i stosowanych w nich leków roślinnych i naturalnych.

Miażdżycy naczyń – arteriosclerosis

Pierwsze prace i próby wyjaśnienia miażdżycy zostały wykonane w końcu 19-tego i początku 20-ego wieku przez profesora Uniwersytetu w Würzburgu Rudolfa Virchofa, niemieckiego anatoma i patologa oraz niemal równocześnie przez rosyjskiego profesora Nikołaja N. Anczikowa z Wojskowej Akademii Medycznej w Leningradzie (wcześniej i obecnie Petersburg) pracującego między innymi nad patogenезą miażdżycy tętnic. Według Virchofa przyczyną miażdżycy są zmiany morfologiczne śródbłonna naczyniowego (warstwa komórek wyściełająca wewnętrzną powierzchnię naczynia, bezpośrednio stykająca się z krwią). Natomiast Anczikow uważał, że powodem miażdżycy jest podwyższone stężenie cholesterolu w organizmie

Miażdżycy jest przewlekłym ciężkim schorzeniem lub ściślej zespołem chorobowym naczyń krwionośnych, głównie średnich i dużych tętnic. Według obecnego stanu wiedzy uważa się, że miażdżycy jest schorzeniem powodowanym przez stany zapalne naczyń krwionośnych, których przyczyną są różne czynniki zewnętrzne i wewnętrzne,

połączone z występowaniem podwyższonego stężenia cholesterolu i tłuszczu w osoczu krwi. Jednak nie wszystkie czynniki wywołujące miażdżycę a także przyczyny ich zaistnienia są znane, nad tymi zagadnieniami trwają ciągle intensywne badania naukowe. W dotychczasowych badaniach stwierdzono, że zmiany miażdżycowe przynajmniej początkowo dokonują się w śródbłonku naczyniowym. Wykazano, że śródbłonek naczyniowy stanowi narząd wydzielniczy a nie tylko jedną z warstw naczynia krwionośnego stykającą się bezpośrednio z przepływającą krwią. Komórki śródbłonka naczyniowego wydzielają adhezyjne substancje białkowe tzw kadheryny i integryny tworzące warstwę ochronną przylegającą do śródbłonka i ochraniającą go przed uszkodzeniami. W śródbłonku również jest syntetyzowana prostacyklina i tlenek azotu powodujące rozszerzanie naczyń krwionośnych wskutek działania zwiotczającego na mięśnie gładkie naczyń, znajdujące się tuż nad warstwą śródbłonka w naczyniu krwionośnym w tzw warstwie średniej.

Pod działaniem czynników powodujących procesy zapalne jak np.: czynniki wewnątrznaczyniowe – zaburzenie gospodarki tłuszczowej także pochodzenia dziedzicznego, zaburzenia hormonalne np. tarczycy, gruczołów płciowych, nadnerczy, trzustki, zwiększona krzepliwość krwi, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze lub czynników zewnątrznaczyniowych jak otyłość, palenie tytoniu inne używki, brak racjonalnego wysiłku fizycznego, przewlekłe lub nadmierne sytuacje stresowe a przede wszystkim w wypadku ich wzajemnego nakładania i powiązania dochodzi wg obecnego stanu wiedzy do stanów zapalnych naczyń krwionośnych i miażdżycy. W rezultacie następuje nadmierna biosynteza i wydzielanie przez śródbłonek naczyniowy peptydu endoteliny, która nasila przepływ jonów wapnia, w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych pobudza fosolipazy C i A₂ i powoduje silny skurcz naczyń krwionośnych. Wzrasta wydzielanie z płytek krwi serotoniny ważnego czynnika pobudzającego skurcz mięśni gładkich i zwężającego naczynia krwionośne. Śródbłonek naczyniowy zwiększa biosyntezę i wydzielania oktapetydu agiotensyny II która powoduje wiele bardzo silnych reakcji biologicznych np. zwiększa ciśnienie tętnicze krwi 40-krotnie silniej niż noradrenalina. Z receptorów adrenergicznych uwalniane są większe ilości noradrenaliny a z kory nadnerczy adrenaliny. Stan patologiczny śródbłonka naczyniowego wywołuje bardzo znaczny spadek stężenia prostacykliny i wzrost ilości tromboksanu A₂ powstającego w płytkach krwi. Powyższe procesy pobudzają mięśnie gładkie naczyń do skurczu, a tromboksan wzmaga agregację płytek krwi. Następuje także wzrost poziomu cholesterolu w osoczu i lipoprotein LDL (lipoproteina o małej gęstości, im mniej białek w cząsteczce lipoproteiny tym mniejsza gęstość) czynników miażdżycogennych. Lipoproteiny LDL a szczególnie jej utlenione formy, pobudzają czynności leukocytów i monocytów z których są w efekcie wydzielane bardzo silne czynniki prozapalne: interleukiny i czynnik martwicy nowotworów – TNF – α

W rezultacie następuje zakrzepowe powikłanie miażdżycy określone i nazywane od niedawna aterotrombozą. Aterotromboza jest groźną dla życia chorobą i polega na równoczesnym występowaniu zmian miażdżycowych i zakrzepowych w tętnicach. Jest wynikiem ogniskowego powstawania w uszkodzonym przez w.w. czynniki i stan zapalny w śródbłonku naczyniowym tzw. blaszki lub płytki miażdżycowej. W płytkach miażdżycowych

odkłada się kolagen a następnie związki wapnia, cholesterol, cukrowce, powstające złoże powodują zwężanie tętnic ograniczają przepływ krwi i uszkadzają naczynie tak się dzieje w przypadku tzw. stabilnych płytek miażdżycowych. Obok których powstają zawsze niestabilne płytki miażdżycowe okryte cienką warstwą tkanki łącznej łatwo ulegającej pęknięciu na co organizm reaguje zwiększeniem krzepliwości w tym miejscu. W rezultacie powstania skrzepliny następuje częściowe lub całkowite zamknięcie światła naczynia. W przypadku zamknięcia częściowego tętnicy np. wieńcowej występują: niestabilna dławica piersiowa, stany przedzawałowe, niedotlenienie mięśnia sercowego, w przypadku całkowitego zamknięcia tętnicy np. wieńcowej występuje zawał serca, w przypadku tętnicy mózgowej występuje udar mózgu o różnej rozległości, oba stany są bardzo poważne i mogą prowadzić do nagłej śmierci lub poważnego kalectwa.

Miażdżyca i jej powikłanie ateroskleroza występują w różnych narządach i miejscach gdzie w zależności od stopnia uszkodzenia naczyń prowadzą do groźnych zmian chorobowych np. w sercu choroba niedokrwienna mięśnia sercowego i jej następstwa, w mózgu zaburzenia krążenia mózgowego i udaru mózgu, w kończynach dolnych zmiany miażdżycowe w tętnicach obwodowych prowadzą do niedokrwienia kończyn dolnych objawiającego się tzw. chropaniem przestankowym czyli bólem w trakcie chodzenia.

Zapobieganie i ograniczanie miażdżycy za pomocą tzw. taniej profilaktyki

W szeroko rozumianym zapobieganiu miażdżycy oprócz leczenia farmakologicznego stosuje się tzw. tanią profilaktykę polegającą na ograniczeniu czynników ryzyka przez zmianę trybu życia. Ten sposób postępowania jest bardzo słuszny zważywszy że miażdżyca może rozpoczynać się we wczesnym dzieciństwie i rozwija się z wiekiem początkowo nie dając żadnych objawów. Tania profilaktyka miażdżycy jest przekonującym i najprostszym sposobem zapobiegania i ograniczania tej groźnej choroby jednak głównie teoretycznie, gdyż bardzo często w praktyce jest bardzo trudna do przeprowadzenia. Pacjent musi wykazywać duże zdyscyplinowanie i samozaparcie, a to wbrew pozorom nie jest wcale proste. Ograniczaniu czynników ryzyka, które należy eliminować z udziałem lekarza będzie sprzyjał: higieniczny tryb życia – bez palenia tytoniu, spożywania alkoholu w większych ilościach, aktywny tryb życia – pozytywne zainteresowania, aktywność fizyczna dostosowana do możliwości osobistych np. codzienny, przynajmniej pół godzinny spacer na świeżym powietrzu, odpowiednia dzienna dieta, wyeliminuje lub ograniczy jeden z najpoważniejszych czynników ryzyka miażdżycy – tzw. zespół metaboliczny, który występuje u około 20% dorosłych Polaków i obejmuje: otyłość brzuszna i nadwagę, nadciśnienie tętnicze – (które powinno być w porę wykryte i systematycznie obniżane), cukrzycę typu II lub upośledzoną tolerancję glukozy, podwyższony poziom cholesterolu i innych lipidów w osoczu krwi, niski poziom HDL. Innymi czynnikami ryzyka wystąpienia miażdżycy będą: nikotynizm, nadużywanie alkoholu, przebywanie np. podczas pracy lub zamieszkiwanie w miejscach o zanieczyszczonym powietrzu m.in. wydaliniami przemysłowymi lub pochodzącymi z ruchu spalinowego,

nie leczone lub niewłaściwie leczone infekcje bakteryjne i wirusowe.

W krajach rozwiniętych osiągnięto znaczący postęp w wyniku stosowania taniej profilaktyki dzięki czemu zmniejszyła się ilość zachorowań na zawały serca i udary mózgu. Podobny sposób powinien być skuteczny w krajach rozwijających się i umożliwić ograniczenie epidemii chorób sercowo-naczyniowych.

Leki naturalne i roślinne stosowane w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy

Niezbędne Nienasycone Kwasy Tłuszczowe – NNKT pochodzenia naturalnego. Czynniki ograniczającymi procesy miażdżycowe i powstawanie oraz rozwój miażdżycy są NNKT z grupy kwasów wielonienasyconych. Kwasów tych nie wytwarza organizm człowieka, są one dostarczane z zewnątrz w formie pożywienia, środków dietetycznych lub leków. Występują naturalnie jako składniki niektórych olejów roślinnych oraz w tłuszczach z ryb i innych zwierząt morskich. Istnieje kilka typów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych różniących się długością i strukturą łańcucha węglowego oraz miejscem położenia i ilością wiązań podwójnych. Wśród nich znajdują się wykazujące właściwości lecznicze m.in. przeciwmiażdżycowe NNKT. NNKT należą do dwóch rodzin: rodziny kwasu linolowego oznaczanej jako ω -6 lub n-6 (ω -lub n- stosowane zamiennie, oznaczają miejsce położenia pierwszego wiązania podwójnego w tym przypadku przy C-6 kwasu) oraz do rodziny drugiej kwasu ω -3 – linolenowego oznaczanej jako ω -3 lub n-3 (ω - lub n- stosowane zamiennie oznaczają miejsce położenia pierwszego wiązania podwójnego w tym przypadku przy C-3 kwasu).

Działanie przeciw miażdżycowe NNKT przebiega dwutorowo: kierunek pierwszy to obniżanie poziomu cholesterolu i frakcji LDL w osoczu krwi przy równoczesnym podwyższaniu HDL, kierunek drugi to pobudzenie do zwiększanie przez organizm biosyntezy prostacyklin. Następuje zmniejszanie poziomu lipidów w osoczu krwi, zmniejszenie tendencji do zakrzepów, łagodne obniżanie ciśnienia tętniczego krwi, poprawa pracy mięśnia sercowego i w rezultacie zahamowanie zmian miażdżycowych oraz zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego i zatoru mózgu.

Substancje (surowce) roślinne zawierające NNKT:

W olejach pochodzenia roślinnego, występują kwasy z rodziny n-6.

Oenotherae oleum – olej z nasion wiesiołka

Oenothera biennis – wiesiołek dwuletni

Oenothera pradoxa – wiesiołek dziwny

Oenotheraceae – wiesiołkowate

Olej wiesiołkowy znajduje się w FP, która nakazuje wytlaczanie tego oleju w temperaturze nie wyższej niż 30°C oraz powinien on zawierać nie mniej niż 9% kwasu ω -3 – linolenowego i 73,5% kwasu linolowego w sumie 82,5% NNKT. Dawkowanie wg FP doustnie jednorazowo i na dobę 0,5 do 1,5g oleju. Kilka preparatów z tym olejem np.: Oeparol, Olej z nasion wiesiołka i in..

Boraginis oleum – olej z nasion ogórecznika

Borago officinalis – ogórecznik lekarski

Boraginaceae – ogórecznikowate (Szorstkolistne).

Olej ogórecznikowy zawiera od 18-22% kwasu α – linolenowego, kwas linolowy w ilości 30-40% oraz od 15 do 19% kwasu olejowego. Preparaty zawierające olej z ogórecznika np.: Boragoglandyna 100, Biogal, Neoglandyna.

Oleje z ryb i innych zwierząt morskich zawierają NNKT z rodziny n-6 oraz n-3. Zawarte w tych olejach kwasy z rodziny n-3 praktycznie nie występują w tłuszczach roślinnych. Kwasy z rodziny n-3 głównie reprezentowane przez pięcio- i sześćo- nienasycone kwasy tłuszczowe jak kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA), wykazują wyższą aktywność przeciw miażdżycową niż kwasy rodziny n-6. W leczeniu i zapobieganiu miażdżycy według WHO najkorzystniejsze jest stosowanie mieszaniny tłuszczu lub sporządzonych z nich preparatów zawierających kwasy obu rodzin w proporcjach: 4,5 (n-6) : 1 (n-3). Oleje z ryb i innych zwierząt morskich są wprowadzane do organizmu w dwojaki sposób: w formie diety bogatej w ryby i produkty morskie np. algi, fitoplankton oraz w sposób drugi w postaci preparatów zawierających oleje z ryb o określonej zawartości NNKT dostępne w aptekach i innych placówkach bez recepty.

Preparaty i substancje (surowce) zawierające tłuszcze bogate w kwasy z rodziny

Olej z wątroby rekina nowozelandzkiego i tasmańskiego – zawiera kwasy ù-3. Inne preparaty: Lanepa, kapsułki zawierają 180 mg kwasu EPA, 120 mg kwasu DHA; Trienyl, kapsułki zawierają olej z ryb mórz północnych w składzie oleju znajduje się 30% kwasów ù-3 w tym 18% EPA i 12% DHA. Oraz inne preparaty zawierające tłuszcze z ryb i innych zwierząt morskich bogate w NNKT z rodziny ù-3 jak: Omega-3; Omega-3 – Naturkaps., Mareol, Galomega. Chociaż powyższe preparaty są dostępne jako leki OTC raczej powinno się je stosować pod kontrolą lekarza z uwzględnieniem gospodarki lipidowej organizmu i ściśle w dawkach leczniczych. Warto zauważyć, że są wytwarzane dwa rodzaje olejów (tłuszczy) z ryb i ssaków morskich: grupa pierwsza to oleje otrzymywane z tkanki mięsnej ryb oraz z tkanki tłuszczowej i kości ssaków morskich np. olej z wieloryba, grupa druga olejów to trany otrzymywane z wątrób ryb i ssaków morskich. Trany poza witaminami: A, D oraz w mniejszej ilości E oraz NNKT i innymi składnikami zawierają cholesterol (tłuszcz z wątroby) stąd u chorych z miażdżycą powinny być stosowane z dużą ostrożnością i ściśle określonych dawkach a na opakowaniach powinna być informacja ile cholesterolu znajduje się w tranie. W praktyce kulinarnej wątroby z ryb najczęściej nie są przedmiotem spożycia a ich składniki nie są wprowadzane tą drogą do organizmu. Dobrym sposobem wprowadzania NNKT do organizmu jest dieta z zaleceniem spożywania od dwóch do trzech razy tygodniowo mało przetworzonych przez wysoką temperaturę dań z ryb lub z bogatych w NNKT produktów morza.

Na korzystne działanie przeciw miażdżycowe diety z ryb i ssaków morskich zwrócili uwagę w początku lat 1970-tych Bang i Dyerberg w trakcie badań zdrowotności Eskimosów grenlandzkich. Stwierdzili u badanych Eskimosów praktyczny brak zmian miażdżycowych i niską zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe oraz cukrzycę i łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną Duńczyków. Ten korzystny stan zdrowia przypisano diecie Eskimosów opartej o ryby i ssaki morskie zawierające w tłuszczach znaczne ilości kwasów EPA i DHA. W toku badań wykazano, że śmiertelność powodo-

wana chorobami układu sercowo-naczyniowego wynosi u Eskimosów 7%, w Japonii – wysokie spożycie produktów morza – 12%, a w Europie i US – 45%. Zawartość obu kwasów w łatwo dostępnych dla nas rybach przedstawia się następująco: kwas eikozapentaenowy – EPA: makrela – 0,7%; sardynka – 0,75%; szprot – 0,5%; śledź – 1,0%; kwas dokozaheksaenowy – DHA: halibut – 0,3%; sardynka – 0,5%; makrela, szprot, śledź – 1,0%. Jak widać najwyższą zawartość obu kwasów – 3 o dość silnym działaniu przeciw miażdżycowym odnotowano w łatwo dostępnym śledziu. Należy raz jeszcze podkreślić: w śledziu i innych rybach mało przetworzonych tzn. nie smażonych nie gotowanych ale np. w śmietanie, gdyż obróbka cieplna powoduje konjugowanie wiązań podwójnych, powstawanie z nich ugrupowań epokosy i zanik działania przeciw miażdżycowego.

W ciągu ostatnich lat wykazano, że wbrew wcześniejszym ocenom tłuszcze bogate w jednonienasycone kwasy tłuszczowe np. kwas olejowy nie są w odróżnieniu od tłuszczów bogatych w NNKT tłuszczami obojętnymi. Liczne dane wskazują, że oliwa z oliwek zawierająca znaczne ilości kwasu olejowego (68 do 76%) wprowadzana systematycznie do organizmu działa przeciw miażdżycowo i przeciw agregacyjnie, obniża krzepliwość krwi. Działanie takie powoduje dieta zawierającej znaczne ilości oliwy z oliwek (nie zmienionej przez ogrzewanie) np. dieta śródziemnomorska oraz zawierające oliwę z oliwek preparaty podawane w dawkach leczniczych np.: Olivenöl i inne.

Allii sativi bulbus – cebula czosnku

Allium sativum – czosnek pospolity

Alliaceae – czosnkowate.

Czosnek znany jest raczej jako pospolite warzywo i przyprawa kulinarna oraz jako tzw. „domowy” lub ludowy środek leczniczy stosowany przeważnie przy chorobach przebiegniowych. Czosnek, jego bulwy nie są traktowane i objęte normami jako substancja (surowiec) leczniczy, z drugiej strony jego cebule służą do wytwarzania licznych preparatów leczniczych znajdujących się w obrocie farmaceutycznym. Bulwy czosnku zawierają szereg siarczkowych połączeń naturalnych w tym najważniejszą z nich alliinę, pochodną cysteiny. Allina jest bezwoną, stałą i nieaktywną leczniczo substancją, dopiero po rozdrobnieniu cebul czosnku ulega enzymatycznemu rozpadowi, pod wpływem enzymu alliinazy i uwalnia aktywną farmakologicznie lecz nietrwałą allicynę. Posiadająca charakterystyczny czosnkowy zapach allicyna łatwo ulega rozkładowi na pochodne winylowe bezwonne ajoeny oraz dalsze siarczki o charakterystycznym dla czosnku zapachu. Dla działania leczniczego najważniejsza jest allicyna, która poza dość silnym działaniem antybiotycznym hamuje odkładanie się cholesterolu w naczyniach, obniża poziom triacylogliceroli w organizmie oraz działa przeciwzakrzepowo. Dość silne działanie przeciwagregacyjne na płytki krwi wykazują również ajoeny. Allicyna warunkuje także obniżanie ciśnienia tętniczego krwi przez czosnek. Systematyczne podawanie czosnku około 4 g dziennie (dwa do trzech ząbków czosnku) wykazuje działanie przeciw miażdżycowe i pozwala na utrzymanie serca i całego układu krążenia w dobrej kondycji. Przeciwwskazaniem do stosowania czosnku są choroby przewodu pokarmowego jak: choroba wrzodowa i nieżyt żołądka i dwunastnicy, nadkwaśność, stany zapalne śluzówki żołądka i jelit, refluks oraz okres karmienia niemowląt piersią, gdyż może wystąpić odrzucenie pobierania pokarmu ze względu na przykry zapach czosnku.

Oddzielnym zagadnieniem są dość licznie oferowane na rynku farmaceutycznym preparaty wytworzone z bulw czosnku. Chodzi tu głównie o skuteczność leczniczą, gdyż nie są one standaryzowane na allicynę warunkującą aktywność leczniczą czosnku i jego przetworów. Stosowana standaryzacja na zawartość trwałej alliiny nie jest wystarczająca dla właściwej i pełnej oceny działania leczniczego preparatu, gdyż aktywność lecznicza czosnku jest wynikiem procesu enzymatycznego rozpadu alliiny, którego ewentualny przebieg z uwolnieniem aktywnej allicyny w gotowym preparacie pozostaje zupełnie nieznany. Zamieszczane nierzadko dodatkowe gwarancje o bezwonnosci niektórych preparatów budzą dalsze wątpliwości co do ich aktywności leczniczej.

Cynarae folium, herba – liście i ziele karczocha

Cynara scolymus – karczoch zwyczajny

Asteraceae (Compositae) – astrowate (złożone).

Bylina dość powszechnie uprawiana w rejonie morza Śródziemnego i w innych miejscach o klimacie ciepłym. W lecznictwie stosuje się liście i nadziemne pędy zebrane w czasie kwitnienia rośliny, Natomiast nierozwinięte koszyczki kwiatowe zwane karczochami stanowią powszechne w krajach południowych sałatki. W liściach i ziele karczochów najważniejsze dla ich działania leczniczego są fenolokwasy a przede wszystkim ester 1,5-dikawoilochinowy – cynaryna. Występują także inne kwasy organiczne oraz flawonoidy a także warunkujące gorzki smak karczochów laktony seskwiterpenowe. Występuje również wartościowy polisacharyd inulina. Karczochy regenerują i odtruwają miąższ wątroby oraz działają żółciotwórczo i żółciopędnie. Hamują także rozwój miażdżycy - obniżają poziom triacylogliceroli, wolnych kwasów tłuszczowych i cholesterolu w osoczu, wykazują działanie przeciwwolnorodnikowe i przeciwutleniające. Powyższe działanie podobnie jak w przypadku czosnku zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Znany jest szereg preparatów leczniczych z karczochów: np. Cynarex - tabletki zawierające 250 mg. suchego wyciągu z karczochów; Cyncholina - wyciąg etanolowy z ziela karczochów, Salicynar i inne.

Lecytyna – jest najbardziej znanym i najczęściej występującym fosfolipidem, wchodzi w skład błon komórkowych oraz w połączeniu z białkami w skład lipoprotein osocza. Obniża poziom cholesterolu w osoczu i zapobiega zamianom miażdżycowym w naczyniach. W obiegu aptecznym znajduje się szereg preparatów zawierających lecytynę np. Lecithine, Lecithin Nerven Tonicum i inne.

Zalecane w ostatnim czasie i stosowane przez wielu lekarzy leczenie chorób sercowo-naczyniowych w tym miażdżycy przy użyciu wysokich dawek witamin: C, E i A oraz niektórych aminokwasów i mikroelementów, według aktualnych opinii nie daje wyraźnych dowodów wyleczenia tych schorzeń.

Choroba niedokrwienna mięśnia sercowego (choroba wieńcowa)

Choroba niedokrwienna mięśnia sercowego jest spowodowana zaburzeniem równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a rzeczywistym jego dostarczaniem. Zapotrzebowanie na tlen wzrasta w przypadku przyspieszenia akcji

serca a także w przypadku zwiększenia jego kurczliwości i napięcia miocytów głównie w lewej komorze serca. Powodem naturalnym powyższego wzrostu zapotrzebowania na tlen przez mięsień sercowy jest fizjologiczny wysiłek fizyczny oraz stresu osób zdrowych po zaniechaniu wysiłku czy ustąpienia stresu praca serca powraca do normy. U osób z chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego nieodpowiedni wysiłek i silny stres powodujące niedostarczenie wymaganej ilości tlenu do serca, mogą być powodem dalszych zaburzeń jego pracy i wystąpienia objawów choroby niedokrwiennej z powodu niedotlenienia. Innymi przyczynami choroby niedokrwiennej serca będą: powodowane przez miażdżycę zwężenie naczyń wieńcowych serca (złogi miażdżycowe w naczyniach wieńcowych) lub skurcze naczyń wieńcowych (dławica piersiowa). Choroba niedokrwienna mięśnia sercowego daje objawy wyrażające się typowym bólem za mostkiem i uczuciem ucisku lub palenia czy skurczu połączonego z promieniowaniem do lewej ręki. Czasem występują tzw. objawy brzuszne choroby niedokrwiennej (promieniowanie bólowo-uciskowe do nadbrzusza) często połączone z biegunką. Powyższe objawy choroby niedokrwiennej serca lub podejrzenia wystąpienia tej choroby wymagają jak najszybszego wykonania EKG oraz rozpoznania przez kardiologa tym bardziej że choroba ta występuje niekiedy w ostrych formach jak zawał mięśnia sercowego lub dławica piersiowa w postaci tzw. niemej, bez powyższych objawów. Ostre formy choroby niedokrwiennej są zawał mięśnia sercowego i dławica piersiowa, które źle leczone lub niezdiagnozowane mogą prowadzić do śmierci. Dlatego zapobieganie wystąpieniu choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego lub staranne jej leczenie i łagodzenie przebiegu stanowi bardzo ważne działanie w ochronie zdrowia ale również dla przeżycia ludzi.

Bardzo ważnym i istotnym sposobem dla zmniejszenia występowania choroby niedokrwiennej serca i jej groźnych skutków jest tania profilaktyka omówiona szczegółowo przy miażdżycy. Należy jedynie przypomnieć, że w krajach Europy Zachodniej po cierpliwym wprowadzaniu taniej profilaktyki osiągnięto znaczny i widoczny spadek występowania choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego i zawałów mięśnia sercowego.

Jako podstawowy sposób leczenia choroby niedokrwiennej serca pozostaje farmakoterapia oraz kardiochirurgia, która bardzo rozwinęła się w ostatnich latach. Leki roślinne stanowią w tym przypadku zespół leków typowo pomocniczych i zapobiegawczych przy leczeniu szybko i silnie działającymi lekami syntetycznymi.

Crataegi inflorescentia et fructus – kwiatostan i owoc głogu

Crataegus monogyna – głóg jednoszyjkowy i *Crataegus oxyacantha* – głóg dwuszyjkowy z rodziny Rosaceae – różowatych.

Substancją (surowcem) są: kwiatostany z 2-5 towarzyszącymi liśćmi zebrane w początkowym okresie kwitnienia i szybko wysuszone oraz owoce zebrane w okresie poprzedzającym pełne dojrzenie i wysuszone w temperaturze do 60°C. Zarówno głóg jednoszyjkowy jak i dwuszyjkowy występują w postaci ciernistych niewysokich drzew lub krzewów powszechnie w Europie północnej, Ameryce i Azji, również dość pospolite w Polsce. Obydwie substancje: kwiatostany i owoce ze względu na niemal identyczny skład jakościowy działają i są stosowane identycznie. W skład obu substancji (surowców) wchodzi bioflawonoidy wg FP VII w ilości nie mniejszej niż 0,7% w przeliczeniu na hyperozyd. i obejmują O- glikozydy kwercetyny, mono- i di-C-glikozydy flawonowe, pochodne flawanu, oligomeryczne procjanidyny zbudowane z katechiny i epikatechiny,

triterpeny – kwasy ursolowy, oleanolowy i krategolowy, fenolokwasy – chlorogenowy, kawowy, amniy; - cholina, acetylocholina, tyramina,; związki mineralne przeważnie sole potasu.

W badaniach wykazano, że zespół flawonoidów i oligomerycznych procjanidyn działa łagodnie przeciw skurczowo na naczynia wieńcowe serca zwiększając wieńcowy przepływ krwi oraz większe dotlenienie mięśnia sercowego. Głóg i jego przetwory wykazują słaby ale wyraźnie uchwytny efekt inotropowo dodatni, przez co wzmacniają mięsień sercowy. Obniżają także ciśnienie tętnicze krwi oraz działają przeciw miażdżycowo obniżając poziom lipidów we krwi. Występuje przy tym efekt uspokajający.

W efekcie kwiatostany i owoce głogu oraz otrzymywane z nich przetwory znajdują zastosowanie i dają dobre rezultaty w profilaktyce – najlepiej w bardzo wczesnym zapobieganiu- choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego, a także jako leki pomocnicze łagodzące przebieg i skutki tej choroby. Warunkiem powodzenia stosowania preparatów z głogu jest systematyczna i długotrwała kuracja. Przetwory z obu substancji z głogu są zalecane do stosowania u osób starszych oraz u osób zagrożonych chorobą niedokrwinną serca np. osoby po 40-stce. Stosowane są różne przetwory z głogu jak np.: Tinctura i Intractum Crataegi, Cardiactiv i inne.

Ammi visnaga fructus – owoc aminka egipskiego

Ammi visnaga – aminek egipski

Apiaceae – selerowate.

W owocach występują dwie główne grupy połączeń naturalnych: pochodne piranokumaryny i furanochromonu warunkujące działania lecznicze owoców oraz dodatkowo flawonoidy i fenolokwasy. Powyższe połączenia powodują łagodne działanie rozkurczające na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych w szczególności naczyń wieńcowych serca. Preparaty z owoców aminka są stosowane jako lek pomocniczy w niewydolności przepływu wieńcowego, w mało nasilonych atakach dusznicy bolesnej, w stanach pozawałowych, jako lek zapobiegawczy i pomocniczy w zapobieganiu i łagodzeniu skutków choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego. Obecnie częściej od owoców aminka są stosowane substancje (surowce) i preparaty z głogu. W zapobieganiu i łagodzeniu przebiegu choroby niedokrwiennej serca są również przydatne naturalne leki przeciw miażdżycowe omówione wcześniej.

Nadciśnienie tętnicze krwi

Nadciśnienie tętnicze krwi jest najczęściej występującą chorobą układu sercowo- naczyniowego. Określane jest jako choroba cywilizacyjna a jej systematyczny odnotowywany coroczny wzrost wynika w znacznym stopniu z nie wystarczającego do chwili obecnej poznania przyczyn tej choroby. Uważa się, że nawet ponad 90% przyczyn nadciśnienia tętniczego jest obecnie nieznane. Według danych WHO w ciągu roku na tą chorobę umiera 900000 pacjentów.

Ciśnienie krwi jest sumą przepływu krwi i oporu naczyń krwionośnych. Wyśokość ciśnienia tętniczego krwi jest uwarunkowana objętością wyrzutową serca i całkowitym oporem naczyniowym. Wielkość skurczowego (wartości wyższe) ciśnienia krwi zależy od wielkości objętości wyrzutowej serca a wielkość rozkurczowego (wartości

niższe) ciśnienia krwi jest wynikiem całkowitego oporu naczyniowego. Również małe naczynia krwionośne mają istotny wpływ na opór naczyniowy i ciśnienie krwi, rozszerzenie małych naczyń żylnych zmniejsza obciążenie wstępne mięśnia sercowego i ciśnienie skurczowe. Natomiast stan napięcia małych tętnic warunkuje całkowity opór naczyniowy, na który oddziałują także: elastyczność ścian tętnic i lepkość krwi. W chorobie nadciśnieniowej krwi wyróżnia się: ciśnienie samoistne lub pierwotne co oznacza nadciśnienie tętnicze o nieznanym przyczynach, dotyczy ono ponad 90% chorych na tę chorobę oraz nadciśnienie wtórne tzw. przyczynowe wynikające m.in. z chorób nerek, długiego stosowania środków antykoncepcyjnych, glikokortykosteroidów, a także korzenia lukrecji i zawierających go przetworów np. popularne w Skandynawii cukierki lukrecyjne.

Obecnie uważa się, że chociaż przyczyny samoistnego nadciśnienia tętniczego krwi pozostają nieznanne, jest ono wynikiem wielu przyczyn rozumianych jako zaburzenia układów: adrenergicznego ośrodkowego i obwodowego, naczyniowego, hormonalnego oraz zmian przepływu nerkowego. Dotychczas zaobserwowano, że przyczynami sprzyjającymi wystąpieniu choroby nadciśnieniowej będzie: otyłość, nikotynizm, nadmierne spożycie alkoholu oraz soli, siedzący tryb życia, ciągły stres, zbyt ciężka praca, brak racjonalnego odpoczynku. Wczesne rozpoznanie nadciśnienia tętniczego – które jeszcze ciągle jest rozpoznawane ku zdumieniu pacjenta przypadkowo – wymaga systematycznego i ciągłego przyjmowania leków obniżających ciśnienie krwi aż do końca życia. Jest to leczenie objawowe, nie usuwające nieznanego przyczyn tej choroby. Wczesne rozpoznanie i systematyczne leczenie objawowe zapobiega i opóźnia wystąpienie powikłań powodowanych przez nadciśnienie tętnicze jak: rozwój choroby niedokrwiennej serca, miażdżycy, niewydolności krążenia pochodzenia sercowego, cukrzycy, udaru mózgu. Celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest sprowadzenia wartości ciśnienia rozkurczowego poniżej 90 mmHg a skurczowego poniżej 140 albo 130 mmHg. Ciśnienie krwi prawidłowe wynosi 120/80 mmHg.

W leczeniu choroby nadciśnieniowej ważną pomocniczą rolę spełnia tania profilaktyka omówiona już wcześniej, której szczegółowy przebieg należy uzgodnić z kardiologiem i dostosować do indywidualnych możliwości.

Z pośród leków naturalnych, roślinnych i pochodzenia roślinnego silnie działającym w leczeniu objawowym choroby nadciśnieniowej środkiem jest rezerpina. Rezerpina jest alkaloidem indolowym, otrzymuje się ją z *Rauwolfiae radix* – korzeń rauwolfii, z *Rauwolfia serpentina* – rauwolfia żmijowa, zgrzyn żmijowy z rodziny Apocynaceae – toinowatych. Otrzymana z korzeni rauwolfii, rezerpina ponad 50-let temu była pierwszym nowoczesnym lekiem wprowadzonym i zastosowanym w leczeniu do skutecznego obniżania ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów. Wcześniej skutek postępów choroby nadciśnieniowej i jej powikłań pacjenci w cierpieniu, niezależnie od wieku stosunkowo szybko umierali. Jak często się zdarza przy wprowadzaniu i stosowaniu pierwszego skutecznego w jednostce chorobowej leku, także w przypadku rezerpiny, popełniono szereg błędów m.in. związanych z przedawkowaniem leku i koniecznością zwiększania skutecznych dawek. Odnotowano wówczas szereg działań szkodliwych a mianowicie rezerpina w wysokich dawkach i przy długim stosowaniu wywoływała ciężkie stany depresji nierzadko zakończone samobójstwem, zaostrzała przebieg choroby wrzodo-

wej i powodowała silne obrzęki śluzówki górnych dróg oddechowych. Po wykryciu dalszych leków hipotensyjnych jak diuretyki, α -adrenolityki, leki blokujące kanały wapniowe, rezerpinę wycofano w 1975 roku z lecznictwa. Jednak w 1995 roku rezerpina ponownie wróciła do lecznictwa jako środek do leczenia choroby nadciśnieniowej w dawce 0,25 mg raz na dobę lub co 12 godzin. W tym wypadku doceniono inną właściwość rezerpiny, która jako jedyny lek hipotensyjny oprócz obniżania ciśnienia tętniczego krwi działa zdecydowanie uspokajająco. Właśnie to wyważone dawką, działanie uspokajające rezerpiny ma duże znaczenie w leczeniu nadciśnienia, gdyż u chorych na chorobę nadciśnieniową nawet pod wpływem niewielkich, wręcz banalnych emocji czy stresów występują wysokie skoki ciśnienia tętniczego krwi.

Rezerpina łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego i przenika do Ośrodkowego Układu Nerwowego. Działa na struktury presynaptyczne nerwów adrenergicznych, silnie uwalnia noradrenalinę z części presynaptycznej neuronów w sercu i naczyniach krwionośnych oraz serotoninę i noradrenalinę w ośrodkowym układzie nerwowym. Hamuje gromadzenie amin katecholowych na zakończeniach układu współczulnego i w ten sposób powoduje ich wyłączenie z funkcji neuroprzekazników zarówno w centralnym układzie nerwowym a także na obwodzie. Następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz stopniowe, znaczne i długotrwałe obniżenie ciśnienia krwi. Wywiera także ośrodkowe działanie uspokajające. Obecnie rezerpina należy do leków rzadziej stosowanych.

W charakterze środka pomocniczego w chorobie nadciśnieniowej znajduje zastosowanie ziele jemioli – Visci herba z *Viscum album* – jemiola pospolita z rodziny Loranthaceae – gązownikowate. Jemiola to zimozielony krzew dwupienny, półpasożyt drzew liściastych oraz sosny i jodły dość pospolicie występujący w Europie środkowej i wschodniej także w Polsce. Zachodnią granicę występowania jemioli w Europie stanowi Ren. Ziele jemioli posiada dość różnorodny skład chemiczny, zawiera: aminy, triterpeny, sterole, fenolokwasy, lignany, flawonoidy, oligopeptydy, lektyny, cyklitole, polisacharydy. Jak dotychczas nie ustalono jakie składniki jemioli mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Ziele jemioli jest składnikiem wielu preparatów stosowanych pomocniczo w chorobie nadciśnieniowej, miażdżycy, chorobie niedokrwiennej serca, zastosowanie znajduje intrakt z jemioli. Aktualnie uważa się, że preparaty z jemioli obniżają ciśnienie tętnicze krwi poprzez rozszerzanie naczyń krwionośnych i zalecane są do pomocniczego stosowania w chorobie nadciśnieniowej, szczególnie na tle stresowym oraz w wieku starszym. Ponieważ jemiola wykazuje toksyczne działanie uboczne, należy bardzo ściśle przestrzegać dawek leczniczych przy stosowaniu przetworów z jemioli.

Z pośród leków roślinnych i naturalnych w zapobieganiu i leczeniu objawowym choroby nadciśnieniowej zastosowanie wspomagające znajdują: czosnek, który zmniejsza napięcie mięśni gładkich i niezbyt intensywnie obniża ciśnienie krwi a także działa wyraźnie przeciwmiażdżycowo wzmacniając i zabezpieczając naczynia krwionośne. Podobnie w niewielkim stopniu obniża ciśnienie krwi głąg i otrzymywane z niego przetwory, działają one także wzmacniająco i uszczelniająco na naczynia wieńcowe serca i naczynia kapilarne zapobiegając ich kruchości i łamliwości. Ponieważ małe naczynia krwionośne wywierają wpływ na wielkość ciśnienia tętniczego krwi, środki poprawiające kondycje naczyń kapilarnych ich brak łamliwości i kruchości, elastyczność stano-

wią pożyteczne leki pomocnicze w leczeniu objawowym tej choroby. Należą do nich liczne preparaty z rutyną np. Rutynoskorbin i substancje roślinne (surowce) bogate w rutynę jak ziele fiołka trójbarwnego – *Violae tricoloris herba*. Innym pomocniczym lekiem roślinnym w chorobie nadciśnieniowej jest ziele serdecznika – *Leonuri cardiacae herba* szczególnie w nadciśnieniu na tle stanów stresowych. Lekami o charakterze pomocniczym są także preparaty zawierające oleje bogate w NNKT, głównie jako środki zapobiegające miażdżycy. Przydatne będą także w łagodzeniu choroby nadciśnieniowej roślinne środki uspokajające, łagodzące stany emocjonalne i znoszące stresy, które są czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu nadciśnienia i zaostrzającym przebieg choroby nadciśnieniowej.

Niemiarowość – zaburzenie rytmu serca- arytmia. W warunkach normalnych serce pracuje rytmicznie ponieważ w równych odstępach czasu w węźle zatokowo-przedsionkowym powstaje potencjał czynnościowy. Węzeł zatokowo - przedsionkowy nazywany nadawcą rytmu działa automatycznie w zależności od jego aktywności wewnętrznej i stanu czynnościowego zakończeń nerwów adrenergicznych a także cholinergicznym występujących w pobliżu tego węzła. Zaburzenie – arytmia, prawidłowego rytmu pracy serca następuje wskutek zmian w układzie bodźco - przewodzącym serca; zaburzeń czynnościowych serca; pobudzenia układu nerwowego; chorób mięśnia sercowego. Jak dotychczas kardiologia ma spory kłopot w przewidywaniu i wczesnym zapobieganiu różnym formom arytmii mięśnia sercowego. Arytmia występuje w całym szeregu jednostek chorobowych nierzadko groźnych dla zdrowia i życia, w leczeniu których stosuje się silnie działające leki syntetyczne podzielonych na cztery klasy. Z grupy leków pochodzenia roślinnego stosowane są dwa alkaloidy: chinidyna i ajmalina. Obydwa te leki należą do grupy I do której należą środki blokujące kanały sodowe a ich podstawowym działaniem jest zmniejszania szybkości powstawania potencjału czynnościowego.

Chinidyna występuje w korze drzewa chinowego *Cinchonae cortex* z *Cinchona succirubra* – chinowiec, drzewo chinowe z rodziny Rubiaceae – Marzannowate. Obecnie jest otrzymywana w drodze częściowej syntezy z chininy. Wskutek hamowania potencjału czynnościowego chinidyna zmniejsza pobudliwość mięśnia sercowego. Wydłuża okres refrakcji i czas przewodzenia impulsów. Przedłuża czas trwania potencjału czynnościowego. Zmniejsza automatyzm serca i maksymalną szybkość depolaryzacji. Zmniejsza siłę skurczu mięśnia sercowego. Chinidyna jest stosowana w zapobieganiu napadowemu migotaniu przedsionków oraz komorowych zaburzeń rytmu serca, w zespole Wolffa-Parkinsona-White'a i napadowej tachykardii pochodzenia nadkomorowego. Jednak obecnie w powyższych niemiaryowościach stosuje się umiarowanie prądem elektrycznym – kardiowersję a chinidynę obecnie dość rzadko stosuje się jako lek podtrzymujący. Chinidyna wykazuje także działanie uboczne stąd w jej stosowaniu znajdują się liczne przeciwwskazania.

Ajmalina – występuje w korzeniu rauwolfii *Rauwolfiae radix*, działa podobnie jak chinidyna wykazuje tylko niższą od chinidyny toksyczność. Ajmalina jest stosowana w migotaniu przedsionków, arytmiach pochodzenia komorowego i arytmiach spowodowanych zatruciem glikozydami nasercowymi. Przeciwwskazanie do stosowania ajmaliny jest częściowy lub całkowity blok serca, okres ciąży, a przeciwwskazaniem względ-

nym niewydolność serca, świeże zapalenie mięśnia sercowego, uszkodzenie wątroby.

Niedomoga krążenia pochodzenia sercowego – wyraża się najogólniej ujmując osłabieniem mięśnia sercowego powstałym na różnym tle. Istotą ostrej i przewlekłej niedomogi krążenia pochodzenia sercowego jest niedostateczna siła skurczu mięśnia sercowego które nie może przepompować normalnej ilości krwi dopływającej z układu żylnego do układu tętniczego. Z powodu niepełnych skurczów i niezupełnego opróżniania komór maleje objętość minutowa serca. Tkanki są gorzej zaopatrzone w krew tętniczą. Z powodu zalegania krwi w przedsionkach i komorach żyły są przepełnione, wzrasta ciśnienie żylnie i w naczyniach włosowatych. Przepełnione krwią naczynia włosowate ulegają rozszerzeniu, maleje prędkość przepływu krwi, powstają zastoje żyłne, przesieki w jamach ciała, oraz obrzęki hydrostatyczne tkanki łącznej. Ciśnienie krwi wzrasta w nieprzystosowanych do tego żyłach a spada w tętnicach. Tkanki są źle ukrwione i odżywione, otrzymują niedostateczną ilość tlenu oraz nie są usuwane z nich zbędne, toksyczne produkty przemiany materii. Tkanki się duszą i zakwaszają co powoduje ich uszkodzenie i w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia czynności ważnych dla życia narządów: mózgu, serca, wątroby, nerek. Niedożywiony i niedotleniony mięsień sercowy coraz słabiej się kurczy, pracuje nieekonomicznie i pogłębia niedomogę krążenia. Niedotleniony i zanemizowany mózg nie panuje nad sytuacją, mobilizuje on osłabione serce do intensywniejszej pracy przyspieszając tylko jego wyczerpanie. Błędne koło potęgujących się wspólnie niedomóg serca i krążenia można przerwać odpowiednimi lekami do których należą glikozydy nasercowe, które przywracają sytuację do stanu normalnego. Są lekami o bardzo silnym działaniu i dlatego muszą być podawane ostrożnie i w ściśle przewidzianych dawkach.

Glikozydy nasercowe działają wprost na komórki mięśnia sercowego i jego układ przewodzący. W rezultacie występuje najbardziej istotny element ich działania, zwiększenie siły skurczu mięśnia sercowego zarówno komór jak i przedsionków czyli działanie inotropowe dodatnie. Zwiększają także napięcie włókien mięśnia sercowego wywierając działanie tonotropowe dodatnie. W rezultacie następuje zwiększenie objętości wyrzutowej serca, zmniejszenie ciśnienia żylnego, poprawa przepływu krwi przez nerki i ustępowanie obrzęków. Poza działaniem na mięsień sercowy glikozydy działają na układ przewodzący serca hamując przewodzenie w tym układzie, wywierają w ten sposób działanie dromotropowe dodatnie. Glikozydy nasercowe wpływają także na komórki mięśniowe przewodzące w komorach serca i w rezultacie zwiększają pobudliwość mięśni komór serca poprzez działanie batmotropowe dodatnie. To ostatnie działanie może być powodem komorowych zaburzeń rytmu serca i może stanowić groźne powikłanie w leczeniu glikozydami nasercowymi. Glikozydy nasercowe stosunkowo słabo działają u ludzi zdrowych natomiast u osób chorych z niewydolnością krążenia działają silnie leczniczo i prowadzą do normalizacji w pracy serca i naczyń krwionośnych.

Obecnie są szeroko stosowane dwa glikozydy nasercowe: Digoksyna z liści naparstnicy welnistej – *Digitalis lanata* zalecana w niewydolności serca powikłanej migotaniem przedsionków. Drugim lekiem z tej grupy jest metyldigoksyna – preparat Bemecor szybciej działająca po podaniu doustnym od digoksyny.

Schorzenia obwodowych naczyń krwionośnych

W schorzeniach naczyń obwodowych połączonych ze skurczem naczyń stosuje się leki rozszerzające naczynia, znajdują się tu różne leki o zróżnicowanej budowie chemicznej i mechanizmach działania. W znaczącej większości są to leki syntetyczne np w schorzeniach obwodowych naczyń tętniczych.

Zaburzenia krążenia mózgowego

Należą tu środki lecznicze poprawiające przepływ krwi przez naczynia mózgowe i stosowane w zaburzeniach krążenia mózgowego powodowanego stanami skurczowymi naczyń mózgowych, udarem lub urazem mózgu lub zmianami miażdżycowymi. Lekami o charakterze pomocniczym z grupy leków roślinnych i naturalnych są preparaty z liści miłorzębu oraz środki przeciw miażdżycowe.

Ginkgo folium – liść miłorzębu z Ginkgo biloba – miłorząb dwuklapowy z rodziny Ginkgoaceae – miłorzębowatych. Liść miłorzębu zawiera cały zespół związków naturalnych warunkujących jego działanie lecznicze: bioflawonoidy jak pochodne flawonolu i flawonu w tym glikozydy, pochodne flawanolu- katechina, epikatechina, epigallokatechina, procjanidyny, dimery flawonowe tzw. biflawony jak: amemtoflawon, bilobetyna, ginkgetyna oraz zespół pochodnych terpenowych: diterpenowe trilaktony – ginkgoloidy A,B, C, J, M; seskwiterpenowe trilaktony – bilabolid; fenolokwasy, fitosterole, polisacharydy, karotenoidy, toksyczne: długocząsteczkowe kwasy alkilofenolowe - kwasy ginkgolowe np kwas anakardowy oraz obecną w mniejszej ilości w liściach a w większej w owocach – ginkgotoksynę. Z powodu działania ubocznego kwasów ginkgolowych i ginkgotosyny (działanie hepatotoksyczne i prokancerogenne) nie są stosowane typowe przetwory z liści miłorzębu. Natomiast z liści miłorzębu otrzymuje się standaryzowane wyciągi o określonej ilości związków działających i zupełnie pozbawione połączeń szkodliwych. Działanie lecznicze miłorzębu jest uwarunkowane głównie działaniem bioflawonoidów i pochodnych terpenowych.

Preparaty z liści miłorzębu usprawniają i zwiększają przepływ krwi w naczyniach krwionośnych głównie w naczyniach mózgowych, poprawiają stan naczyń mózgowych, są inhibitorami hialuronidazy i zapobiegają kruchości i łamliwości naczyń krwionośnych. Trilaktony seskwiterpenowe działają ochronnie na osłonki włókien nerwowych tzw osłonki mielinowe. Zespół składników miłorzębu chroni komórki mózgowe przed apoptozą i niedotlenieniem.

Preparaty z liści miłorzębu ułatwiają koncentrację, zapamiętywanie, ograniczają zaburzenia równowagi oraz widzenia a także toksyczny i pourazowy obrzęk mózgu. Poprawiają także krążenie krwi w kończynach dolnych. Przetwory z miłorzębu znajdują zastosowanie jako lek pomocniczy w zaburzeniach krążenia mózgowego i związanych z nim zawrotami i bólami głowy, szumem w uszach, osłabieniu pamięci i w zaburzeniach ośrodkowych. Stosowane są także w terapii schorzeń naczyń obwodowych m.in. w niedokrwieniu kończyn, złym stanie naczyń włosowatych.

Schorzenia naczyń żylnych

W zastoju żylnym kończyn dolnych znajdują zastosowanie bioflawonoidy, substancje i preparaty saponinowe oraz uwodornione alkaloidy sporyszu. Powyższe połączenia zmniejszają przepuszczalność naczyń włosowatych gdyż działają antagoniście na hialuronidazę, histaminę, bradykininę oraz serotoninę. Zwiększają przepływ limfatyczny, działają przeciwobrzękowo i przeciwkrwotocznie. Znajdą zastosowanie w przewlekłej niewydolności krążenia żylnego, w stanach pozakrzepowych z obrzękami i żylakami kończyn dolnych. Stosowane preparaty: Diosmina: naturalna pochodna flawonu; i Troxerutyna otrzymywana w drodze częściowej syntezy (etylowa pochodna rutyny).

Z grupy substancji (surowców) saponinowych znajduje zastosowanie *Rusci aculeati rhizoma* - kłącze ruszczyka z *Ruscus aculeatus* – ruszczyk kolczasty z rodziny Asparagaceae szparagowatych. Roślina jest półkrzewem występuje w rejonie M. Śródziemnego. Związkami odpowiedzialnymi za działanie lecznicze są saponiny sterydowe przeważnie pochodne spirostanu: ruskogenina, neoruskogenina, ruscyna. Kłącza ruszczyka i otrzymywane z niego przetwory zwiększają napięcie naczyń żylnych, uszczelniają naczynia włosowate, wykazują działanie przeciwzapalne, nie są jednak inhibitarami hialuronidazy. W rezultacie zwiększają przepływ żylny i ciśnienie żylnie. Preparaty z kłączy ruszczyka znajdują zastosowanie w przewlekłej niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych, połączonych z bolesnością, świądem, obrzękami. Także w stanach hemoroidalnych. Stosowane w postaci preparatów jak: Ruscorex, Cyclo-3 Fort. Venaren i innych.

Żylaki odbytu – hemoroidy. W tych stanach jako środki przeciwbólowe i przeciwzapalne stosowane są leki roślinne zawierające bioflawonoidy – rutynę, saponiny – escynę, kumaryny - eskulinę oraz garbniki. Stosowane są preparaty sporządzane z owoców, kwiatów i kory kasztanowca, z liści oczaru wirginijskiego oraz z uwodornionych alkaloidów sporyszu. Powyższe przetwory będą rozszerzać tętnice obwodowe (uwodornione alkaloidy sporyszu), eskulina i rutyna zmniejszają łamliwość i przepuszczalność naczyń włosowatych. Nastąpi poprawa ukrwienia, zmniejszenie zastojów żylnych oraz wzmocnienie ścian naczyń krwionośnych.

Podstawy antybiotykoterapii oraz mechanizmy oporności bakterii na leki

Wstęp

Antybiotyki są to substancje wytwarzane przez żywe organizmy, głównie przez grzyby i bakterie, otrzymywane półsyntetycznie lub syntetycznie, które mają zdolność hamowania wzrostu i zabijania bakterii, grzybów i niektórych pierwotniaków. Słowa: *anty* i *bios* pochodzenia greckiego w dosłownym znaczeniu „przeciw życiu” zostały wprowadzone przez Fleminga, odkrywcę penicyliny.

Idealny antybiotyk, którego w praktyce nie ma, powinien charakteryzować się następującymi właściwościami (2):

1. Nie może być toksyczny dla organizmu chorego.
2. Nie może działać alergizująco.
3. Powinien dobrze rozpuszczać się w płynach np.: płynie fizjologicznym, płynach tkankowych, soku żołądkowym itp.
4. Nie powinien ulegać degradacji w wyniku działania enzymów.
5. Powinien być chemicznie trwały.
6. Nie powinien wywoływać oporności bakterii.
7. Idealny antybiotyk nie powinien wiązać się z białkami surowicy, ponieważ kompleks białko-antybiotyk działa znacznie mniej aktywnie w porównaniu z samym lekiem.

Aktywność antybiotyku można mierzyć zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo*:

Aktywność przeciwbakteryjna badana w warunkach *in vitro*, przy zastosowaniu metod mikrobiologicznych, obejmuje dwa zasadnicze parametry:

1. Określenie najmniejszej wartości hamującej wzrost bakterii – MIC (*Minimal Inhibitory Concentration*) w 1 ml podłoża wyrażona w µg lub jednostkach.
2. Najmniejsze stężenie bakteriobójcze – MBC (*Minimal Bactericidal Concentration*) wyrażone w µg lub jednostkach, które zabijają bakterie w 1 ml pożywki w określonym czasie.

Aktywność kliniczna leku określa się następująco:

1. Najniższa jednorazowa skuteczna dawka leku wyrażona w µg lub jednostkach na 1 kg masy ciała. Dawka ta jest obliczana na podstawie MIC.
2. Najwyższa dobową dawką leku, która nie powoduje objawów przedawkowania.

Badania te są opracowane na zwierzętach przed wprowadzeniem nowego leku do leczenia.

3. Dla lekarza ważna jest znajomość dawki leku podawana na 1 kg masy ciała na dobę oraz drogi podawania. Dane te są podawane w farmakopejach i powinny być opisane przez producenta (2).

Działanie leków przeciwbakteryjnych

Aby lek przeciwbakteryjny skutecznie eliminował drobnoustroje muszą być spełnione trzy następujące warunki (7):

1. W komórkach bakteryjnych musi występować określony „cel” – swoiste białko lub kwas nukleinowy.
2. Antybiotyk musi przeniknąć poprzez powierzchnię bakterii i dotrzeć do celu.
3. Antybiotyk nie może ulegać inaktywacji przed dotarciem do celu.

Aktualnie znane są 4 podstawowe mechanizmy oddziaływania antybiotyków na komórki bakteryjne (6, 7):

- **Hamowanie syntezy białek** – jest częstym mechanizmem działania różnych antybiotyków. Ich wybiórcza toksyczność skierowana wobec bakterii wynika z różnic w budowie rybosomów bakterii i ssaków. Tak działają amino glikozydy kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna, streptomycyna i neomycyna. Miejscem docelowym tych leków jest swoiste białko receptorowe na podjednostce 30S rybosomu. W wyniku tego procesu dochodzi do błędów w translacji, co ostatecznie blokuje syntezę białek bakteryjnych. Tetracykliny działają bakteriostatycznie, powodowana przez nie blokada elongacji łańcucha białkowego w wyniku wiązania się leku z podjednostką 30S jest odwracalna. Klarytromycyna, lek z grupy makrolidów, jest również bakteriostatycznym inhibitorem syntezy białka. Miejscem docelowym dla tego leku jest cząsteczka 23S rRNA obecnego w rybosomach bakterii. Klarytromycyna jest stosowana najczęściej w eradykacji *Helicobacter pylori*. Wykazuje trwałość w środowisku kwaśnym (5). Lek ten jest również stosowany w leczeniu zakażeń spowodowanych przez *Chlamydia trachomatis*.
- **Zaburzenia syntezy kwasów nukleinowych.** Znanych jest szereg leków, które wstawione między pary zasad podwójnej spirali DNA zaburzają działanie tego kwasu. Leki te znalazły zastosowanie w chemioterapii chorób nowotworowych. Budowa DNA jest uniwersalna, dlatego związki te są bardzo toksyczne dla komórek ssaków. Tylko nieliczne leki oddziałujące na związane z DNA procesy enzymatyczne, wykazują dostateczną wybiórczość aby stosować je jako leki przeciwbakteryjne. Do antybiotyków tych należą chinolony, nowobiocyna, rifampicyna, trimetoprim oraz sulfonamidy. Oba ostatnie leki zaburzają syntezę kwasu foliowego np. trimetoprim hamuje syntezę zasad purynowych. Z uwagi na blokowanie syntezy DNA na różnych etapach, oba leki stosuje się często łącznie, zwiększając ich skuteczność terapeutyczną (6).

- **Hamowanie syntezy ściany komórkowej.** Ściana komórkowa bakterii Gram-ujemnych np. *E. coli* składa się z 3 warstw: błony zewnętrznej, warstwy peptydoglikanu oraz błony cytoplazmatycznej. Bakterie Gram-dodatnie np. *S. aureus* mają prostszą budowę ściany komórkowej, która składa się z 2 warstw: peptydoglikanu oraz błony cytoplazmatycznej. Wiele antybiotyków a zwłaszcza β -laktamy (penicyliny, cefalosporyny) są analogami D-alanylo-D-alaniny, hamują aktywność enzymów uczestniczących w różnych etapach syntezy peptydoglikanu. Syntezę ściany komórkowej hamują również inne leki np.: fosfomycyna, cykloseryna, bacytracyna lub wankomycyna. Uszkodzenie ściany komórkowej nie jest w stanie zrównoważyć ciśnienia wewnątrzkomórkowego co prowadzi do jej rozerwania i wycieku zawartości komórek do środowiska (6, 7).
- **Uszkodzenia błony cytoplazmatycznej** – są powodowane przez antybiotyki polipeptydowe (polimyksyny, kolistyna) i polieny (nystatyna). Przerwanie ciągłości błony powoduje wypływ elektrolitów, a nawet różnych makrocząsteczek, takich jak białka i nukleotydy, prowadzi to do śmierci komórki. Różnice w budowie tej błony u bakterii i grzybów decydują o swoistości działania wymienionych leków. Polipeptydy działają głównie na bakterie a polieny na grzyby, których błona cytoplazmatyczna zawiera sterole (6).

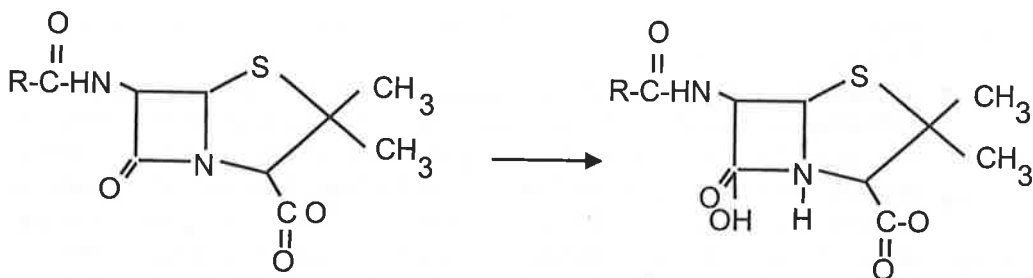
Mechanizmy warunkujące oporność bakterii na antybiotyki

Narastanie oporności na antybiotyki stało się problemem od momentu wprowadzenia ich do leczenia. Przekonywującym argumentem są obserwacje dotyczące liczby szczepów *S. aureus* opornych na penicylinę. W 1944 roku penicylinę wprowadzono do powszechnego stosowania. W tym czasie 100% gronkowców złocistych było wrażliwych na działanie tego antybiotyku. W sześć lat później tzn. w 1950 roku wrażliwych było już tylko 30% szczepów. Obecnie izolowanych od chorych szczepów gronkowców wrażliwych jest zaledwie 9-10% (6).

Zajmując się problemem oporności bakterii na antybiotyki należy pamiętać, że istnieją dwa jej typy: oporność pierwotna (naturalna) oraz oporność wtórna (nabyta) (6, 7). Oporność pierwotna występuje przed rozpoczęciem terapii określonym lekiem. Oporność pierwotna jest charakterystyczna dla pewnych szczepów określonego gatunku bakterii. Wynika ona z nieobecności lub modyfikacji struktury, która stanowi cel działania antybiotyku. Dobrym przykładem tego typu oporności jest niewrażliwość niektórych szczepów *H. pylori* na klarytromycynę. Oporność ta polega na mutacji punktowej o charakterze tranzycji, polegającej na podstawieniu adeniny guaniną lub transwersji – zamiany adeniny na cytozynę w 23S rRNA. Mutacje te powodują modyfikację miejsca docelowego dla leku, a co za tym idzie ograniczenie wiązania klarytromycyny do rybosomów. Ogólnopolskie badania przeprowadzone w latach 2000-2004, wykazały obecność pierwotnej oporności na ten lek, waha się w zakresie od 3-27% w zależności od ośrodka (5).

Oporność wtórna (nabyta) wytwarzana jest na ogół w trakcie trwania kuracji antybiotykowej przez szczepy uprzednio wrażliwe. Wśród mechanizmów oporności nabytej można wyróżnić 3 podstawowe modele:

- **Inaktywacja antybiotyków w wyniku działania enzymów degradujących lub modyfikujących lek, wytwarzanych przez bakterie.** Przykładem takiej oporności są β -laktamazy, które hydrolizują antybiotyki zawierające pierścień β -laktamowy. W wyniku hydrolizy następuje otwarcie pierścienia β -laktamowego, co całkowicie znosi aktywność tych antybiotyków (Rysunek 1). Obecnie znanych jest około 200 różnych β -laktamaz.



Rys. 1. Hydroliza penicyliny przez β -laktamazę, prowadząca do powstania kwasu penicylinowego (7).

Na szczególną uwagę zasługują tzw. β -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania typu ESBL (*Extended-Spectrum β -Lactamase*). ESBL zostały wykryte w latach 80-tych ubiegłego wieku w Niemczech, w pałeczkach *K. pneumoniae* i *E. coli*. Enzymy te nadają wszystkim pałeczkom Gram-ujemnym oporność na zdecydowaną większość antybiotyków β -laktamowych tj. penicyliny, cefalosporyny oraz monobaktamy (7, 8).

Innym ważnym przykładem oporności na antybiotyki są szczepy gronkowca złocistego *S. aureus* odporne na metycylinę (MRSA). Szczepy MRSA są odporne na wszystkie penicyliny i cefalosporyny. Szczepy te są również odporne krzyżowo na inne antybiotyki np.: makrolidy, fluorochinolony lub makrolidy (1).

Geny oporności zlokalizowane są najczęściej na DNA plazmidowym lub na transpozonach.

Plazmidy są niezależnie replikującymi się cząstkami DNA, które występują poza chromosomem bakterii. Plazmidy mogą być przenoszone pomiędzy bakteriami w procesie koniugacji. Mogą być one przenoszone w obrębie tego samego rodzaju bakterii, a nawet między szczepami należącymi do różnych rodzajów np. z pałeczek *K. pneumoniae* do pałeczek *S. typhimurium* (8).

Transpozony są to ruchome fragmenty DNA chromosomalnego, które występują zarówno u Prokaryota jak i Eukaryota. Są one zdolne do

przemieszczania się w obrębie chromosomu, lub w przypadku bakterii na plazmidy. Na transpozonach może być zlokalizowany gen oporności np. na streptomycynę.

- **Strukturalne zmiany celu działania antybiotyku.** Miejscem docelowym działania antybiotyków β -laktamowych są białka wiążące penicyliny (*Penicillin Binding Protein* – PBP), które znajdują się w błonie cytoplazmatycznej. Związanie antybiotyku z PBP narusza strukturę ściany komórkowej. Przekształcenia w budowie PBP zmieniają miejsce docelowe działania leku, co powoduje wystąpienie oporności bakterii na antybiotyk.
- Trzeci rodzaj oporności nabytej polega na **hamowaniu akumulacji leku w komórce**. Proces ten polega na aktywnym wypompowywaniu (efflux) cząstek antybiotyku np.: tetracykliny z bakterii.

Podsumowanie

Antybiotyki jak na razie stanowią najskuteczniejszą broń chroniącą chorego przed skutkami zakażenia. Należy pamiętać, że w bakteriach mogą występować dowolne kombinacje wymienionych mechanizmów oporności, co jest przyczyną powstawania bakterii wielolekoopornych. Wieloraka oporność jest definiowana jako niewrażliwość określonego szczepu na co najmniej 3 grupy antybiotyków (10). Obecnie głównym rezerwuarem wielolekoopornych szczepów są szpitale, w których na ograniczonej przestrzeni występuje duża liczba szczepów poddawanych silnej presji stosowanych leków. Zakażenie szczepami wielolekoopornymi np.: *S. aureus* MRSA może skończyć się tragicznie wystąpieniem sepsy u chorego (3). Geny warunkujące oporność u bakterii, które charakteryzują się wielolekoopornością są często zlokalizowane na jednym plazmidzie, co umożliwia ich jednoczesne rozprzestrzenianie się w określonej populacji bakterii. Geny oporności mogą być zlokalizowane również na chromosomie bakteryjnym, co powoduje klonalne szerzenie się oporności. Ma to miejsce np. u pewnych szczepów *Haemophilus influenzae* opornych na trimetoprim (10).

W ostatnich latach opisano wytwarzanie biofilmu przez bakterie, którego obecność nadaje wysoki poziom oporności na leki. Uważa się, że te struktury należy uznać za kolejny ważny mechanizm oporności.

Ustalono pewne zasady ograniczające pojawianie się szczepów opornych, szczególnie na oddziałach szpitalnych. Niektóre z nich przedstawiam poniżej.

Utrzymywanie właściwych warunków higienicznych i sanitarnych w celu zapobiegania szerzenia się zakażeń szpitalnych opornymi szczepami wśród chorych i personelu. Prowadzenie stałego monitoringu obecności szczepów bakteryjnych na oddziałach szpitalnych szczególnie chirurgicznych i intensywnej terapii. Gdy znany jest czynnik etiologiczny infekcji należy stosować antybiotyk o ograniczonym spektrum działania. Przestrzeganie dawkowania i czasu trwania kuracji, żeby osiągnąć eliminację bakterii jednocześnie nie zwiększając selekcji form opornych.

Na zakończenie chciałbym zwrócić uwagę na alternatywne formy leczenia zakażeń bakteryjnych tj. wykorzystanie bakteriofagów, co zostało zapoczątkowane na

szeroką skalę w Polsce przez Prof. Stefana Ślopka (9), a obecnie kontynuowane przez zespół Górskiego (11), oraz wykorzystanie szczepień terapeutycznych, o których mówiłem szerzej na jednym z wcześniejszych posiedzeń PT Farm (4).

Piśmiennictwo

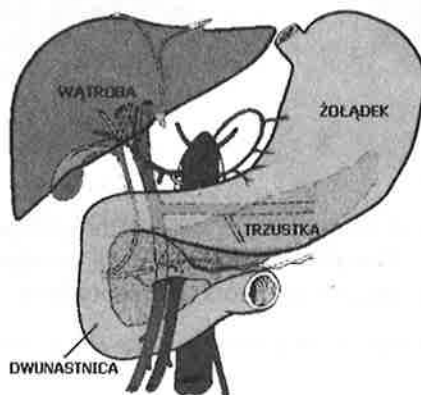
1. Dzierżanowska D.: Skąd ten strach? Rynek Zdrowia, 1997, 11, 78-83.
2. Jabłoński L.: Podstawy mikrobiologii lekarskiej. PZWL Warszawa, 1986.
3. Jankowski S.: Jak rozpoznać symptomy i jak zapobiegać sepsie. Roczniki Naukowe Wrocławskiego Oddziału PT Farm., 2009, 14, 13-19.
4. Jankowski S.: Współczesne poglądy dotyczące szczepionek w profilaktyce chorób zakaźnych. Roczniki Naukowe Wrocławskiego Oddziału PT Farm., 2009, 14, 37-49.
5. Karczewska E., Wojtas J., Budak A.: Występowanie pierwotnej oporności *Helicobacter pylori* na leki przeciwbakteryjne w Polsce i na świecie. Post. Mikrobiol., 2009, 48, 31-41.
6. Kołodyński J.: Podstawy bakteriologii. Wyd. U. Wr. 1998.
7. Lambert H.P., O'Grady F.W.: Antybiotyki i chemioterapia (red. Naukowy J. Jeliaszewicz) Wyd. Med., Warszawa 1994.
8. Sarowska J., Drulis-Kawa Z., Guz K., Jankowski S., Wojnicz D.: Conjugative transfer of plasmid encoding extended-spectrum beta-lactamase to recipient *Salmonella* strains. Adv. Clin. Exp. Med., 2009, 18, 63-70.
9. Ślopek S., Weber-Dąbrowska W., Dąbrowski M., Kucharewicz-Krukowska A.: Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986. Arch. Immunol. Ther. Exp., 1987, 35, 569-583.
10. Wołkiewicz T., Kadłubowski M., Jagusztyn-Krywicka E.U., Hryniewicz W.: Mechanizmy oporności *Haemophilus influenzae* na antybiotyki beta-laktamowe. Post Mikrobiol., 2009, 48, 56-66.
11. Zwiefka A., Weber-Dąbrowska B., Górski A.: Computer simulations of phage therapy. Adv. Clin. Exp. Med., 2003, 12, 105-109.

Problemy leczenia przewlekłego zapalenia trzustki

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest definiowane jako przebiegający przewlekle proces zapalny, charakteryzujący się nieodwracalnymi zmianami morfologicznymi tego narządu. W wyniku długotrwałego procesu zapalnego i związanych z nim nieustających zmian naprawczych dochodzi do zmian destrukcyjnych w postaci zwłóknień i zwapnień gruczołu i postępujących z czasem zaburzeń funkcji zewnątrzwydzielniczej oraz wewnątrzwydzielniczej trzustki (1, 2, 3). W badaniach dotyczących etiopatogenezy wskazano szereg czynników, które mogą przyczynić się do powstania PZT. Wśród nich do najważniejszych zaliczane są (4, 5, 6, 7):

- toksyczne działanie alkoholu;
- czynniki dietetyczne (dieta uboga w białko);
- rodzinna skaza genetyczna;
- kamica żółciowa

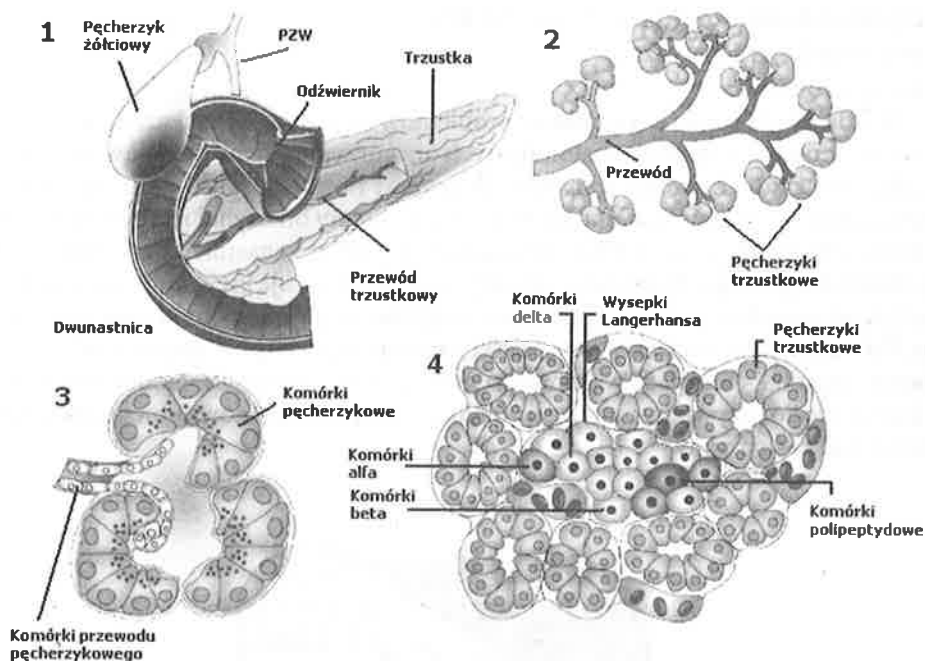
W celu przybliżenia czytelnikowi problemów leczenia PZT wskazane jest przedstawienie w skrócie szczegółów anatomicznych oraz przypomnienie podstawowej funkcji trzustki. Trzustka o kształcie spłaszczonej gruszki i wadze 60-120 g umiejscowiona jest zaotrzewnowo, poza żołądkiem, na tylnej ścianie jamy brzusznej na wysokości I-III kręgu lędźwiowego (Ryc. 1). Głowa trzustki leży w pętli dwunastnicy i znajduje się po prawej stronie kręgosłupa. Trzon, ułożony poprzecznie, krzyżuje kręgosłup, aortę brzuszną oraz żyłę główną dolną, a ogon, uniesiony ku górze, sięga wnęki nerki oraz nadnercza lewego. Od strony powierzchni tylnej trzustki znajdują się duże pnie naczyniowe: tętnica wątrobowo wspólna - biegnąca w prawo po górnym brzegu trzustki, tętnica żołądkowa lewa - kieruje się do krzywizny mniejszej żołądka i tętnica śledzionowa - biegnąca w lewo w kierunku wnęki śledziony



Ryc. 1. Opis ryciny w tekście

Na wysokości głowy i trzonu trzustka krzyżuje naczynia kręzkowe górne. Tuż za głową trzustki znajduje się zlewisko żyły wrotnej - żyła śledzionowa, biegnąca tuż poniżej i równolegle do tętnicy śledzionowej łączy się tu z żyłą krękową górną.

W obrazie makroskopowym trzustka ma budowę zrazikową. W miąższu trzustki przez całą jej długość biegnie przewód trzustkowy, który po połączeniu z przewodem żółciowym wspólnym ma swoje ujście na szczycie brodawki większej w okolicy fałdu podłużnego dwunastnicy (*papilla duodeni major*) nazywanej również „brodawką Vatera” (*papilla Vateri*) (Ryc. 1, 2). Trzustka jest narządem mięsaszowym spełniającym podwójną funkcję – zewnątrzwydzielniczą (*egzokrynną*) i wewnątrzwydzielniczą (*endokrynną*). W obrazie mikroskopowym trzustki widoczne są odpowiednio komórki pęcherzykowe skupione w tzw. pęcherzykach trzustkowych wydzielające enzymy trzustkowe do drobnych przewodników, które mają spływ do głównego przewodu trzustkowego (*ductus pancreaticus*). Pęcherzyk trzustkowy więc jest najmniejszym ogniwem wydzielniczym (Ryc. 2). Sok trzustkowy wydzielany do dwunastnicy bierze udział w trawieniu tłuszczów, białek i węglowodanów. Drugi typ komórek to skupiska komórek wyspekowych tzw. wyspeki Langerhansa¹ odpowiedzialne za funkcję endokrynną.



Ryc. 2. Opis ryciny w tekście

W wyspkach znajdują się komórki alfa, beta, delta i polipeptydowe, które biorą udział w produkcji hormonów. Komórki beta wydzielają insulinę i amylinę, komórki alfa – glukagon, delta – somatostatynę, a komórki polipeptydowe – polipeptyd, którego funkcja

¹ wykryte w 1869 r. przez niemieckiego anatomopatologa Paula Langerhansa (1847-1888)

nie jest jeszcze do końca poznana.

W przebiegu PZT dochodzi do zmian destrukcyjnych trzustki (zwłóknień i zwapnień), które niszczą miąższ gruczołu oraz uszkodzają przewody trzustkowe, co manifestuje się zaburzeniami funkcji zewnątrzwydzielniczej oraz wewnątrzwydzielniczej tego gruczołu.

Szacunki epidemiologiczne dotyczące częstości występowania PZT nie są do końca poznane. Dane z 1998 roku przedstawione przez Lankischa i Banksa wskazują, że w różnych częściach świata zapadalność na PZT waha się od 3 do 10 osób na 100 000 mieszkańców (8).

Szacunkowe dane dotyczące etiologii występowania PZT wskazują, że niezmiennie od wielu lat głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia PZT pozostaje alkohol i jako czynnik etiologiczny w różnych krajach jego wpływ na powstanie PZT waha się od 50% do 80% (9, 10, 11, 12, 13). Drugim co do częstości czynnikiem wywołującym PZT jest długotrwałe niedożywienie, zwłaszcza dieta uboga w białko (4). Ten typ zapalenia nazywany „tropikalnym zapaleniem trzustki” jest charakterystyczny dla krajów ubogich o niskim statusie społeczno-ekonomicznym, jak Indie i Afryka (4, 14).

Powstaje pytanie - jak dochodzi do uszkodzenia trzustki? Badania ostatnich lat pozwalają na wyjaśnienie wielu mechanizmów, które tłumaczą powstawanie zmian destrukcyjnych trzustki. Podsumowując wyniki licznych prac dotyczących tego zagadnienia można powiedzieć, że głównym powodem rozwoju zwłóknień w trzustce jest stres oksydacyjny trzustkowych komórek gwiaździstych, które, pobudzane przez alkohol oraz produkt metabolizmu alkoholu (*acetyloaldehyd*), uruchamiają kaskadę procesów tworzenia tkanki łącznej (*fibrogenyzy*) (15, 16). W odniesieniu do tropikalnej postaci PZT rozważane są hipotezy zarówno stresu oksydacyjnego jak i przewlekłego niedożywienia. Uważa się, że w tej postaci PZT dochodzi do aktywacji komórek gwiaździstych przez pewne substancje na chwilę obecną nie do końca zdefiniowane. Ogromny postęp w ostatnich latach dokonał się również w wyodrębnieniu genetycznych czynników odpowiedzialnych za ryzyko rozwoju PZT (17). Wykazano mutacje błonowego regulatora przewodnictwa – CFTR (białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej - *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), w genach trzustkowego inhibitora trypsyny (SPINK-1 – *serine protease inhibitor, Kazal type 1*) oraz genu kationowego trypsynogenu (PRSS-1 – *protease serine 1 gene*). Jednak mimo wielu nowych odkryć pozostaje równie wiele wątpliwości dotyczących różnych aspektów PZT.

Omawiając czynniki ryzyka wystąpienia PZT nie można pominąć wpływu preparatów farmakologicznych, które przy dłuższym stosowaniu mogą przyczynić się do powstania PZT. Wykazano z całą pewnością, że do preparatów mogących wywierać negatywny wpływ na trzustkę niewątpliwie należą:

- *asparaginase* (Underwood and Frye, 1993)
- *azathioprine* (Underwood and Frye, 1993; Lankisch, Droge, and Gottesleben, 1995; Eland et al, 1999; Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *clomipramine* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001) .
- *cimetidine* (Eland et al, 1999)

- *furosemide, frusemide* (Underwood and Frye, 1993; Lankisch, Droge, and Gottesleben, 1995)
- *hydrochlorothiazide* (Lankisch, Droge, and Gottesleben, 1995)
- *interferon-alpha* (Eland et al, 1999)
- *mercaptopurine* (Underwood and Frye, 1993)
- *mesalazine* (Lankisch, Droge, and Gottesleben, 1995; Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *methyldopa* (Eland et al, 1999)
- *metronidazole* (Eland et al, 1999)
- *oestrogens* (Underwood and Frye, 1993; Lankisch, Droge, and Gottesleben, 1995)
- *olsalazine* (Eland et al, 1999)
- *sulfonamides* (Underwood and Frye, 1993)
- *tetracyclines* (Underwood and Frye, 1993)
- *thiazides* (Underwood and Frye, 1993)

Nie mniejsza jest lista preparatów, które prawdopodobnie mogą mieć wpływ na wystąpienie PZT. Wśród najważniejszych wymienia się między innymi:

- *allopurinol* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *antiviral agents used in acquired immunodeficiency syndrome therapy* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *cimetidine* (Underwood and Frye, 1993)
- *clozapine* (Underwood and Frye, 1993)
- *codeine* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *corticosteroids* (Underwood and Frye, 1993)
- *doxycycline* (Eland et al, 1999)
- *endoscopic retrograde cholangiopancreatography contrast media* (Underwood and Frye, 1993)
- *famotidine* (Eland et al, 1999)
- *griseofulvin* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *ibuprofen* (Eland et al, 1999)
- *interferon* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *lipid-reducing agents* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *lithium* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)
- *mesalazine* (Eland et al, 1999)
- *methyldopa* (Underwood and Frye, 1993)
- *metronidazole* (Underwood and Frye, 1993)
- *MMR (measles/mumps/rubella) vaccination* (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)

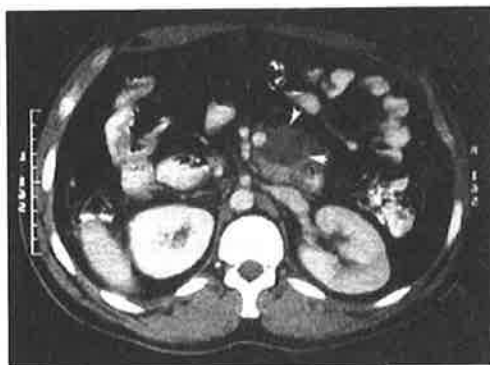
- *oestrogen preparations (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)*
- *paracetamol (Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)*
- *salicylates, 5-acetylsalicylic acid agents (Underwood and Frye, 1993; Andersen, Sonne, and Andersen, 2001)*

Obraz kliniczny PZT manifestuje się bólem umiejscowionym w nadbrzuszu z promieniowaniem do lewego podżebrza, okolicy podłopatkowej lub pleców i zazwyczaj wykazuje związek z przyjmowaniem pokarmów i/lub spożyciem alkoholu. Charakterystyczną cechą PZT jest długotrwałe utrzymywanie się bólu, niekiedy przyjmuje on charakter ciągły, a występujące czasem wymioty tylko na krótko przynoszą ulgę. Z czasem dochodzi do znacznego ubytku masy ciała, z jednej strony - z powodu ograniczania posiłków, z drugiej – z powodu rozwijającej się niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, przede wszystkim zaburzeń trawienia tłuszczu oraz białek (18). Ten ostatni objaw świadczy o daleko zaawansowanej chorobie – występują biegunki tłuszczowe (*steatorrhoea*) oraz zwiększone wydalanie białka ze stolcem (*azotorrhoea*). Dołączają się również objawy awitaminozy oraz niedokrwistości. Pojawienie się cukrzycy wskazuje na daleko posunięte zniszczenie trzustki. Prócz cukrzycy, którą należy zaliczyć do powikłań PZT, stosunkowo często powstają torbiele trzustki, które nierzadko wymagają leczenia operacyjnego. Dane z piśmiennictwa wskazują, że wśród osób cierpiących na PZT wyraźnie częściej rozwija się rak trzustki (18,19).

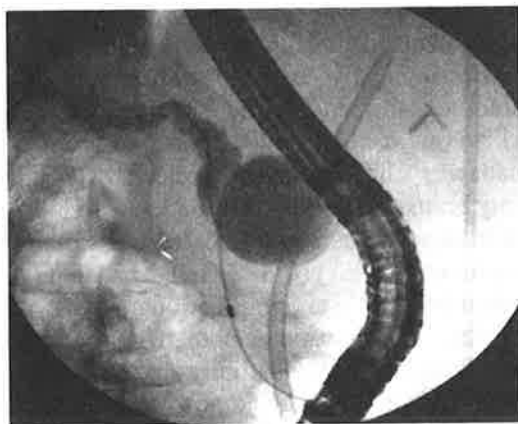
W odniesieniu do diagnostyki PZT należy powiedzieć, że jest ona trudna, skomplikowana i kosztowna. Składają się na to bowiem badania laboratoryjne, których wartość polega wyłącznie na orientacyjnym określeniu zaburzeń czynności zewnątrzwydzielniczej tego gruczołu nie dając wglądu ani w przyczynę powstania ani stopień zaawansowania zmian destrukcyjnych. Oznaczenie aktywności chymotrypsyny i elastazy oraz ilości niestrawionych tłuszczu w kału należą do metod stosunkowo czułych wymagają jednak kilkudniowych pobytów chorego na oddziale oraz ogromnej dyscypliny, co nie zawsze jest możliwe do spełnienia. Zastosowanie testów czynnościowych jak Lundha, cerulinowego czy oznaczania zawartości laktoferyny wiąże się również z hospitalizacją pacjenta, gdyż konieczne jest wprowadzenie zgłębnika do dwunastnicy i po podaniu substancji pobudzającej wydzielanie trzustkowe pobieranie zawartości z dwunastnicy do badań laboratoryjnych. Mimo uciążliwości tego typu badań czułość ich nie osiąga 100%. Na możliwość bezpośredniego uwidocznienia gruczołu trzustkowego i przybliżenia zmian patologicznych składa się szereg metod diagnostycznych z wykorzystaniem radiologicznych sposobów badawczych (20). Należą do nich proste badania radiologiczne jak przeglądowe zdjęcie jamy brzusznej, kontrastowe badanie przewodu pokarmowego oraz metody bezpośrednio obrazujące trzustkę jak TK, rezonans magnetyczny (MR) i pozytonowa tomografia komputerowa (PET) (Ryc. 3, 4). Do badań pierwszego rzutu w podejrzeniach schorzeń trzustki należy ultrasonografia, w oparciu o wynik której planowane są dalsze sposoby diagnostyczne. Uwidocznienie obrazu morfologicznego trzustki stało się możliwe z chwilą wprowadzenia do praktyki klinicznej kontrastowej grafii tego gruczołu tj. wstecznej cholangiopankreatografii endoskopowej (ERCP), która obecnie uważana jest za metodę rutynową przy różnicowaniu PZT z innymi stanami chorobowymi w tym rakiem tego narządu (Ryc. 5).



Ryc. 3. Przeglądowe zdjęcie jamy brzusznej – strzałki wskazują masywne zwapnienia trzustki

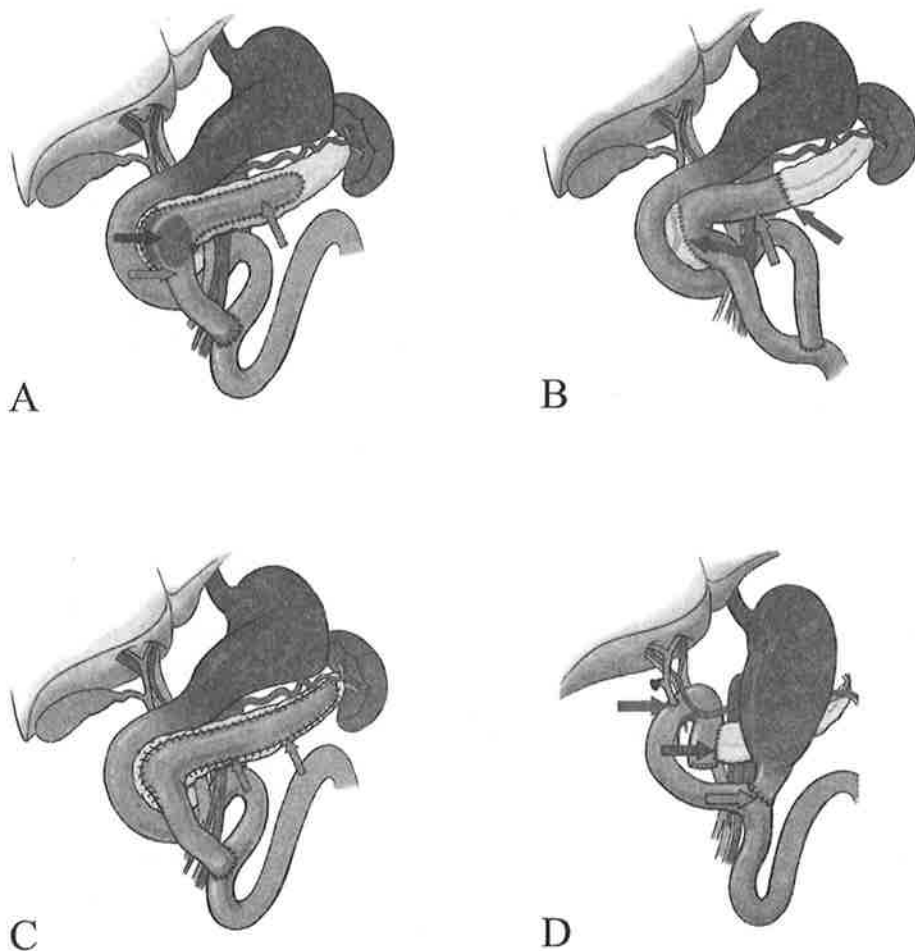


Ryc. 4. TK jamy brzusznej – strzałki wskazują obecność pseudotorbieli głowy trzustki



Ryc. 5. Obraz ERCP – pseudotorbiel trzustki w przebiegu PZT.

Diagnostyka i leczenie PZT zawsze rozpoczyna się w oddziale internistycznym. Całkowita abstynencja, zmiana przyzwyczajeń dietetycznych oraz leczenie farmakologiczne mogą korzystnie wpłynąć na przebieg choroby (18, 21). Grupa chorych ze zmianami morfologicznymi trzustki jak bliznowe przewężenie przewodu trzustkowego, torbiele rzekome trzustki w przebiegu PZT, znaczna destrukcja narządu połączona z dużymi dolegliwościami bólowymi nie dającymi się opanować farmakologicznie wymaga leczenia chirurgicznego, którego sposób uzależniony jest od zmian stwierdzanych w trzustce. W skład tych sposobów leczenia operacyjnego wchodzi operacje drenażowe, częściowe resekcje oraz całkowite usunięcie trzustki (22), (Ryc. 6).



Ryc.6. A – operacja sp. Freya w PZT, B – operacja sp. Begera w PZT
C – operacja Puestowa w PZT, D – operacja Whipple w PZT

Podsumowując temat przewlekłego zapalenia trzustki, należy powiedzieć, że na obecnym poziomie wiedzy medycznej PZT jest uznawane za chorobę nieuleczalną, która stopniowo prowadzi do nieodwracalnego niszczenia tego narządu. Osoby cierpiące z powodu PZT zmuszeni są do końca życia stosować terapię farmakologiczną (preparaty trzustkowe) pod bacznią kontrolą gastroenterologa (okresowa kontrola kliniczna oraz kontrolne badania), ściśle przestrzegać zaleceń dietetycznych i unikać alkoholu, a w przypadku wystąpienia powikłań w przebiegu PZT część chorych będzie wymagać leczenia operacyjnego w wyspecjalizowanych ośrodkach chirurgicznych. Leczenie więc przewlekłego zapalenia trzustki jest trudne. Wymaga ono ogromnego zdyscyplinowania ze strony pacjenta ale też ogromnej cierpliwości, wiedzy i poświęcenia ze strony lekarza.

Piśmiennictwo

1. Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1993, 8: 659-670.
2. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997, 15: 14-15.
3. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001, 120: 682-707.
4. Pezzilli R, Lionce A, Frulloni L. Chronic pancreatitis: a changing etiology. *JOP J Pancreas* 2008, 9: 588-592.
5. Sand J, Lankisch PG, Nordback I. Alcohol consumption in patients with acute or chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2007, 7: 147-156.
6. Zhang X, Cui Y, Fang L, Li F. Chronic high-fat diets induce oxide injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats. *Pancreas* 2008, 37: 31-38.
7. Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle related diseases. *Intern Med* 2007, 46: 109-113.
8. Lankisch PG, Banks PA. *Pancreatitis*. New York: Springer, 1998.
9. Jaakola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993, 34: 1255-1260.
10. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C et al. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1998 33:880-889.
11. Dite P, Stary K, Novotny I, Precechtelova M, Dolina J, Lata J, Zboril V. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 13:749-750.
12. Smith DI, Burbill PW. Relationship between male pancreatitis morbidity and alcohol consumption in Western Australia, 1971-84. *Br J Addict* 1990 85:655-658.
13. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003 38:315-326.
14. Mohan V, Premalatha G, Pitchumoni CS. Tropical chronic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2003 36:337-346.
15. Celiński K, Słomka M, Mądro A. Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób trzustki. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2004 6:399-404.
16. Apte MV, Wilson JS. Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 2003 27:316-320.
17. Whitcomb DC. Genetic predisposition to alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 2003 27:321-326.
18. Paradowski L. Leczenie zachowawcze przewlekłego zapalenia trzustki. Rozdział w "chirurgia trzustki", redakcją - Waldemar Kozuszek, wyd. PZWL, Warszawa, 1999, str. 153-162.
19. Yang YM, Ramadani M, Huang YT. Overexpression of Caspase-1 in adenocarcinoma of pancreas and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003 9:2828-2831.

20. Bem Z. Badania radiologiczne w schorzeniach trzustki. Rozdział w "chirurgia trzustki", redakcją - Waldemar Kozuszek, wyd.PZWL, Warszawa, 1999, str. 67-88.
21. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002, 56 (6 suppl): S 226-230.
22. Kozuszek W, Waleczek H. Chirurgiczne leczenie przewlekłego zapalenia trzustki. Rozdział w "chirurgia trzustki", redakcją - Waldemar Kozuszek, wyd.PZWL, Warszawa, 1999, str. 163-184.

Opieka farmaceutyczna nad kobietą w ciąży

Rozwój ciąży wywołuje w organizmie kobiety szereg zmian miejscowych i ogólnych. Łożysko przejmuje hormonalną kontrolę nad rozwojem płodu i zmianami ciążowymi w organizmie ciężarnej. Jednocześnie z postępującym wzrostem płodu nasila się i zmienia przemiana materii. Wzrasta ilość tłuszczów we krwi, następuje zatrzymanie sodu i wody, rośnie zapotrzebowanie na witaminy. Zwiększa się pojemność klatki piersiowej wentylacja płuc, wzrasta pojemność minutowa serca, szybkość krążenia krwi, objętość krwi krążącej, masa krwinek czerwonych, liczba krwinek białych. Wiele schorzeń może ulec nasileniu.

Ciąża to okres w życiu kobiety, w którym powinna unikać, o ile to tylko możliwe, przyjmowania leków. Lekarstwa, także te wydawane bez recepty, zawsze oddziałują nie tylko na organizm kobiety, ale także płodu. Tylko nieliczne z leków, nie działają szkodliwie, cała reszta może komplikować przebieg ciąży lub negatywnie wpłynąć na rozwój dziecka.

Wrażliwość rozwijającego się płodu na działanie leków zmienia się zależnie od zaawansowania ciąży. Nie ma opracowanych pełnych danych pochodzących z badań na ludziach, ale część informacji możemy uzyskać na podstawie badań na zwierzętach. Leki podawane pacjentkom ciężarnym przechodzą przez łożysko do krwiobiegu płodu. Z organizmu płodu mogą przedostawać się do płynu owodniowego i zwrotnie wchłaniać ponownie do płodu (naskórek, przewód pokarmowy, płuca). Wymiana ciążarna – płyn owodniowy – płód następuje w obie strony. Płód wydala lek i resorbuje go ponownie lub lek przechodzi do krwiobiegu matki. Łożysko może metabolizować leki poprzez obniżenie lub całkowite zahamowanie efektu farmakologicznego – dezaktywacja bądź też przez podwyższenie jego efektywności – bioaktywacja (procesy utleniania). Transport leków przez łożysko następuje w większości przypadków poprzez dyfuzję prostą (np.. glukoza). Może też odbywać się drogą dyfuzji przyspieszonej, transportu aktywnego, pinocytozy. Stężenie leków we krwi płodu może osiągać 50 – 100% w stosunku do surowicy krwi matki.

Decydując się na terapię należy uwzględnić odmiennosć dystrybucji leku w organizmie kobiety ciężarnej w stosunku do nie ciężarnej. Różnice te wynikają między innymi z towarzyszących wymiotów, zwolnionej perystaltyki jelit. Ciąża zmienia wchłanianie leków podawanych doustnie. Niepowściągliwe wymioty są przyczyną usunięcia leku z żołądka, natomiast zwolniona perystaltyka jelit nasila ekspozycję i wchłanianie wskutek wydłużenia czasu przechodzenia przez przewód pokarmowy.

Zmiana objętości śród- i pozanaczyniowej przyczynia się do odmiennej dystrybucji leków. Powstanie dodatkowych receptorów dla leków w tkance łożyska i płodu powoduje różnice w reakcjach lek – receptor. Dodatkowa tkanka tłuszczowa powoduje wydłużenie czasu magazynowania leków. Wskutek zwiększenia nerkowego przepływu osocza zmienia się czas usuwania leku. Pamiętać należy, że „bateria łożyskowa” nie istnieje, z wyjątkiem dużych cząsteczek białkowych. Odtruwanie i usuwanie metabolitów z tkanek płodu odbywa się tylko dzięki kontaktowi krążenia płodowego z krążeniem matczynym.

Uważa się obecnie, że podawanie leków w ciąży odpowiada za 2 – 3% wad wrodzonych płodów. Pamiętać należy, że wrażliwość płodu na działanie leków przyjmowanych przez matkę zmienia się zależnie od zaawansowania ciąży. W okresie preimplantacyjnym i presomitowym, trwającym u człowieka od dnia 0 do 18 dnia po zapłodnieniu, środki farmakologiczne działają na zasadzie „wszystko – albo - nic”. Dochodzi do poronienia lub ciąża rozwija się bez przeszkód. W okresie organogenezy, między 19 a 80 dniem, dochodzi do uszkodzenia tkanek lub narządów, które rozwijają się najszybciej.

Nie wszystkie leki i nie w każdym okresie ciąży szkodzą dziecku, a czasem ryzyko wiążące się z ich przyjmowaniem jest mniejsze niż zagrożenie, jakie niesie ze sobą sama choroba. Należy pamiętać, że w przebiegu ciąży leki można przyjmować tylko po konsultacji z lekarzem i pod jego ścisłą kontrolą. Jeżeli kobieta cierpi na chorobę przewlekłą (np. cukrzycę, gruźlicę, padaczkę, choroby psychiczne, zaburzenia krzepnięcia krwi), lekarz prowadzący ciążę musi być o tym poinformowany. Ciąża może powodować konieczność zmiany dawek stosowanych leków lub zmianę dotychczas stosowanego specyfiku na inny, mniej szkodliwy dla płodu. Rozwój farmakologii sprawił, że dzisiaj wiele chorób przewlekłych nie zagraża bezpośrednio ciąży, umożliwia zapłodnienie i donoszenie ciąży.

W 1961 r. udowodniono szkodliwe teratogenne działanie Talidomidu na płody ludzkie. Odkrycie tego faktu spowodowało, iż Medical Word Association w 1964r. ustanowiła Helsińską Deklarację dotyczącą standardów badań klinicznych nad lekami, przed ich dopuszczeniem do użytku. Światowa Organizacja Zdrowia dokonała klasyfikacji leków pod kątem ich szkodliwości stosowania w czasie ciąży. Podziału dokonano na 5 kategorii.

Kategoria A – grupa leków, w której badania na zwierzętach oraz odpowiednio liczne i kontrolowane obserwacje u ludzi nie wykazały działania szkodliwego dla płodu. Lek może być stosowany bez przeszkód w czasie ciąży (bardzo mała grupa leków).

Kategoria B – grupa leków, w której badania na zwierzętach wykazały szkodliwe działanie na płód, chociaż obserwacje u ludzi nie wykazują zagrożenia dla płodu ludzkiego. Takie leki mogą być stosowane w ciąży tylko w wypadku zdecydowanej konieczności.

Kategoria C – grupa leków; w której badania na zwierzętach wykazały szkodliwość dla płodu, bądź też takich badań nie wykonano i brak jest odpowiednio wiarygodnych danych z obserwacji stosowania tego leku u ludzi. Zwykle do tej grupy leków zali-

cza się leki nowo wprowadzone na rynek. Lek z tej grupy można zastosować jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza spodziewana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Kategoria D – grupa leków, w której obserwacje u człowieka wskazują na zagrożenie dla płodu. Stosowanie takiego leku podczas ciąży jest dopuszczone jedynie w sytuacji, gdy jest to bezwzględnie konieczne ze względu na dobro matki, a podanie bezpieczniejszego alternatywnego leku jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

Kategoria X – leki niebezpieczne dla płodu. Z badań na zwierzętach i z obserwacji u ludzi wynika bezpośrednie zagrożenie dla płodu, zdecydowanie przewyższające korzyść dla matki. Takie leki są bezwzględnie niedopuszczalne do stosowania podczas ciąży.

Leki w czasie ciąży należy stosować jedynie wtedy, gdy korzyści terapeutyczne wyraźnie przewyższają ryzyko uszkodzenia płodu. Należy zawsze konsultować z lekarzem prowadzącym ciążę przyjmowanie leku, nawet takiego, który w naszym mniemaniu wygląda na pozornie nieszkodliwy. Wiadomo, że największą wrażliwość na leki płód wykazuje w pierwszych trzech miesiącach od chwili zapłodnienia, czyli w tzw. pierwszym tryestrze ciąży. Często niekorzystny wpływ mają leki stosowane pod koniec ciąży, kiedy dochodzi do przyspieszenia rozwoju istotnych narządów. Błona kosmówkowa w trakcie rozwoju ciąży staje się coraz cieńsza, a więc pod koniec ciąży może nasilić się przechodzenie leków oraz ich metabolitów przez łożysko.

Oczywiście w ciąży koniecznym staje się czasami stosowanie leków, które mogą mieć lecznicze działanie, zmniejszać lub ograniczać śmiertelność okołoporodową, poprawiać jakość życia płodów i noworodków. Przykładem może być kwas foliowy – witamina z grupy B zapobiegająca powstawaniu u dziecka wad układu nerwowego. W późniejszym okresie ciąży również pomocna w leczeniu niedokrwistości. Preparaty żelaza pomagają zwalczać niedokrwistość, która często towarzyszy ciąży (zapotrzebowanie na żelazo wzrasta w ciąży z 15 mg do 30 mg na dobę).

Często zaleca się preparaty wielowitaminowe przeznaczone specjalnie dla kobiet w ciąży. Zawierają one także żelazo i kwas foliowy, więc podawanie ich osobno nie jest konieczne. Pamiętać należy, że nadmiar pewnych witamin może szkodliwie wpływać na rozwój płodu. Należy unikać przedawkowania zwłaszcza witamin rozpuszczalnych w tłuszczach – A, D, E, K. Komitet Żywienia Człowieka PAN określa szczegółowe dobowe normy żywieniowe witamin oraz składników mineralnych dla kobiet w ciąży.

Inną grupę stanowią leki, które stosowane są z powodu chorób wnikających zdrowie matki. Cukrzyca ciążowa zdarza się u 2 – 8% ciężarnych. U noworodków matek chorych na cukrzę stwierdza się 3 – krotnie większą częstość wad wrodzonych i 6 – krotnie większą częstość wad letalnych. Stosowane doustne leki przeciwcukrzycowe są teratogenne. Należy zastąpić je krótko działającymi insulinami, leki przeciwkrzepliwe należy zastąpić heparyną, której cząsteczki nie przechodzą przez łożysko. Podawanie insuliny ratuje zdrowie mamy i dziecka. Nadciśnienie tętnicze – występuje u około 5% ciężarnych. Leki obniżające ciśnienie, takie jak: Cordafen, Dopegyt czy Dihydralazyna,

są bezpieczne dla matki i dziecka. U 40 – 50% ciężarnych chorych na padaczkę następuje zaostrzenie choroby. Napady drgawkowe są niebezpieczne dla płodu z uwagi na okresy niedotlenienia, teratogenne są także stosowane leki przeciwpadaczkowe. Wszystkie leki cytostatyczne są teratogenne.

W przypadku bakteryjnych chorób infekcyjnych stosuje się celowane antybiotyki z grupy penicylin, cefalosporyny, makrolidy i linkosamidy. Antybiotyki niewskazane w ciąży to Chinoliny, Streptomycyna, Tetracykliny. Niewskazane w I trymestrze to przykładowo Metronidazol, niewskazane w III trymestrze m.in. Sulfonamidy, Nitrofurantoina. Bez konsultacji z lekarzem ok. 70 – 80% ciężarnych stosuje leki przeciwbólowe. Należy pamiętać, że w małych dawkach są względnie bezpieczne w okresie embrionalnym, natomiast w ostatnim trymestrze ciąży są przeciwwskazane.

W ciąży zdarza się konieczność stosowania leków hormonalnych. Szkodliwe działanie leczenia hormonalnego dotyczy szczególnie płodów w 7 – 16 tygodniu ciąży. Ekspozycja płodów żeńskich na gestageny może być przyczyną wcześniejszego występowania dojrzewania płciowego, częstszego występowania endometriozy, raka piersi. Ekspozycja na estrogeny może być przyczyną torbieli najądrzy, niedorozwoju jąder, obniżenia ilości plemników, niepłodności.

W przypadkach powikłań ciążowych takich jak poród przedwczesny, małowodzie, wielowodzie, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, wady itp. leczenie odbywa się w specjalistycznych ośrodkach położniczych. Kontrolowana terapia zmniejsza ryzyko związane z leczeniem.

Innym bardzo istotnym problemem dla zdrowia rozwijającego się płodu jest spożywanie przez ciężarne alkoholu. Niewielkie dawki alkoholu postrzegane są jako nieszkodliwe, działające uspokajająco, rozkurczowo, relaksująco, jako poprawiające krążenie krwi. Tymczasem nie istnieje bezpieczna dawka alkoholu, którą można spożywać w czasie ciąży bez ujemnego skutku na dziecko. Po upływie 40 – 60 minut od spożycia alkoholu przez ciężarną, stężenie alkoholu w krwiobiegu płodu jest równe stężeniu we krwi matki.

Spożywanie alkoholu przez ciężarną skutkuje wystąpieniem alkoholowego zespołu płodowego (FAS – *fetal alcohol syndrom*), czyli zespołu umysłowych i fizycznych zaburzeń, które mogą wyrażać się jako opóźnienie umysłowe, dysfunkcja mózgu, anomalie rozwojowe, zaburzenia w uczeniu się i zaburzenia psychologiczne, obniżenie IQ. Nazwa FAS odnosi się do takiej ekspresji zespołu, w której zmiany morfologiczne są uchwytne. W przypadku braku uchwytnych zmian morfologicznych mówimy o FAE (*fetal alcohol effect*) – zdiagnozowanie zaburzeń pozasomatycznych i potwierdzenie ich wywiadem. Zmiany po alkoholowe mogą występować we wszystkich trymestrach ciąży.

Często ciężarne lekkomyślnie i bez kontroli poszukują różnych alternatywnych metod leczenia uważając je za nieszkodliwe i bezpieczne. Wśród tych metod znajdują się akupunktura, akupresura, hipnoza. Także zioła uważane są za bezpieczne i stosowane są bez porozumienia z lekarzem. Aromaterapia czy picie ziół może nieść wiele powikłań. Przykładem są zioła, których olejki mają działanie poronne: bazylia, cyprys, imbir, mięta pieprzowa, majeranek, oregano, mirra, pietruszka, rozmaryn, rumianek, szałwia, tuja, tymianek.

Podsumowując należy powiedzieć, że stosowanie jakichkolwiek terapeutyków powinno być w ciąży dokładnie analizowane pod względem wskazań oraz wyższości wskazań nadpotencjowanymi skutkami ubocznymi. Dawki leków powinny być w ciąży dodatkowo modyfikowane z uwzględnieniem odmienności farmakokinetyki. Należy wychodzić z założenia, że nie ma leków bezpiecznych w ciąży. Każda z form terapii powinna być uzgadniana z lekarzem prowadzącym ciążę i uwzględniać zalecenia wprowadzone przez Światową Organizację Zdrowia.

- Przy łżejszej infekcji dróg moczowych stosuje się dostępne bez recepty, np. Fitolizynę lub Urosept. Odkazająco działa także wywar z korzeni pietruszki.
- Kłopoty ze snem, obniżony nastrój pokonasz, stosując dostępne w aptece bez recepty preparaty z melisy, Neospasminę lub Validol.
- Bóle głowy zwalczyć powinny preparaty zawierające paracetamol (np. Apap, Codipar, Panadol).
- Problemy układu trawiennego – ze zgagą, wzdęciami, zaparciami czy biegunkami uporasz się stosując bezpieczne leki do kupienia bez recepty, np. Maalox, Alugastrin, Espumisan czy Carbo medicinalis.
- Poważne zakażenie bakteryjne – w przypadku zapalenia nerek, zapalenia oskrzeli, ropnego zapalenia gardła czy zatok lekarz zapisze ci z pewnością niegroźne dla dziecka antybiotyki z grupy penicylin (np. Ampicylinę lub Augmentin) albo cefalosporyn (np. Zinnat, Ceclor, Biotraxon, Keflin).
- Grypa, przeziębienie, angina, choroby bakteryjne, gorączka. Herbata z miodem, syrop malinowy, łykaj witaminę C. no i oczywiście nie zapominaj o czosnku i wapniu. Jeśli masz gorączkę, bezpiecznymi lekami dla przyszłej mamy są leki na bazie paracetamolu (Paracetamol, Apap, Panadol, Eferalgan) oraz Oscilloccinum.
- Problemy żołądkowe: Renni, Maalox, Alugastin. Na nudności świetnie sprawdza się homeopatyczny lek, zwykle stosowany przy chorobie lokomocyjnej, zwany Cocculine. W przypadku zatruc skuteczny i bezpieczny jest Nifuroksazyd.
- Katar: jeśli to konieczne, zastosuj Nasivin, Otrivin lub Xylometazolin. Do preparatów bezpiecznych należą m.in.: Sterimar, Euphorbium, Marimer, Tetrisal.
- Bolące gardło: bezpieczne leki na ból gardła to Homeovox, Tantum Verde, Sebidin, tabletki na bazie podbiału i tymianku.
- Kaszel: do bezpiecznych leków przeciwkaszlowych należą m.in. Stodal, Homeovox, syrop prawoślazowy, Tussipect, tabletki z propolisu. Bez obaw możesz również stosować syropy dla dzieci (Alcep, Thymi, Tussipini, Drosetux). Przy tzw. kaszlu mokrym powinnaś przyjmować syropy pomagające w odkrztuszaniu (np. Mucosolvan).

SPIS TREŚCI

1.	<i>Stanisław Jankowski</i> Czynnik etiologiczny chorób prionowych.....	7
2.	<i>Marta Strutyńska-Karpińska</i> Refluks żołądkowo-przełykowy oraz choroba refluksowa	15
3.	<i>Wojciech Cisowski, Maciej Włodarczyk</i> Naturalne leki w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego.....	21
4.	<i>Stanisław Jankowski</i> Podstawy antybiotykoterapii oraz mechanizmy oporności bakterii na leki.....	37
5.	<i>Marta Strutyńska-Karpińska</i> Problemy leczenia przewlekłego zapalenia trzustki.....	45
6.	<i>Lidia Hirnle</i> Opieka farmaceutyczna nad kobietą w ciąży.....	55

