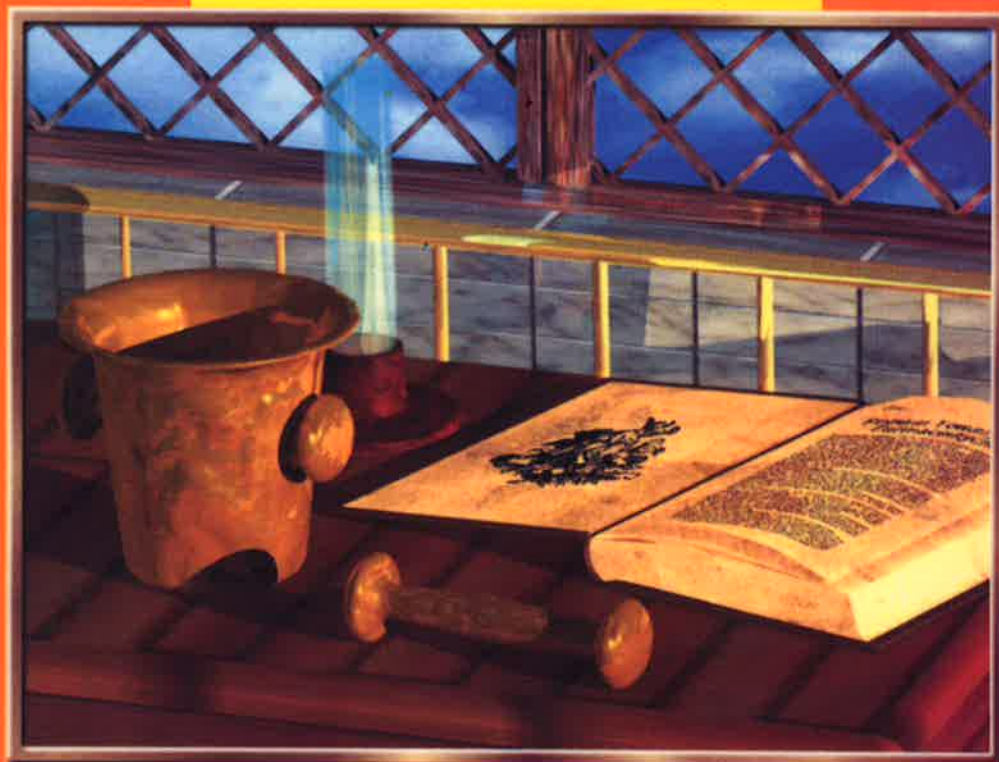


Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



Zeszyt nr 13



**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 13
2007**

Wrocław 2008

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

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

Copyright by PTFarm Oddział Wrocławski

ISSN 1509-5517

Nakład: 1500+18 egz.

Wydawca:
PTFarm Oddział Wrocławski

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

Komitet Organizacyjny
zebrań naukowo - szkoleniowych
w 2007 roku.
Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Katarzyna Małolepsza - Jarmołowska
dr Olaf Gubrynowicz

Czy choroba wrzodowa może być uleczalna

Wstęp

Owrzodzenie w górnym odcinku przewodu pokarmowego to ubytek błony śluzowej, sięgający do błony mięśniowej a nawet surowiczej, powstający w obecności kwasu solnego i pepsyny. Do połowy lat siedemdziesiątych pacjenci cierpiący na chorobę wrzodową skazani byli na stosowanie restrykcyjnej diety, częsty odpoczynek i pobyty w szpitalu oraz niejednokrotnie byli operowani z powodu powikłań chorobowych. Wprowadzenie do terapii w 1976 roku antagonistów receptorów histaminowych zmniejszyło znacznie liczbę powikłań i hospitalizacji z powodu choroby. Obecnie podstawą leczenia antysekrecyjnego są inhibitory pompy protonowej wprowadzone na rynek w 1984 roku, ze względów finansowych leki będące antagonistami receptorów histaminowych są jednak nadal stosowane. Przełomem w leczeniu zachowawczym owrzodzeń trawiennych było odkrycie w 1983 roku przez Warrena i Marschalla bakterii *Helicobacter pylori*, odpowiedzialnej za powstawanie większości owrzodzeń trawiennych oraz wprowadzenie do kliniki leczenia eradykacyjnego.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba wrzodowa, *Helicobacter pylori*, antagoniści receptorów histaminowych H₂, inhibitory pompy protonowej.

ABSTRACT: Peptic ulcer is a mucous injury, protruding to the muscular or even serous layer developing in acid and pepsin presence. Up to middle seventies patients with peptic ulcer were forced to use restrictive diet, long resting, hospitalization and often surgical procedures due complications of the disease. Introducing of H₂-antagonists in 1976 decreased dramatically the number of complications and hospital care of the disease. Nowadays the standard of antisecretory treatment is the use of proton pump inhibitors introduced to the market in 1984 though due to cost the H₂-blockers are still prescribed. The breakthrough of peptic ulcer treatment was discovery of *Helicobacter pylori* by Warren and Marshall in 1983 and introducing of eradication treatment.

KEY WORDS: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, H₂-receptor antagonists, proton pump inhibitors.

Choroba wrzodowa

Owrzodzenie w górnym odcinku przewodu pokarmowego to ubytek błony

sięgający do błony mięśniowej a nawet surowiczej, powstający w obecności tzw. czynników agresji: kwasu solnego i pepsyny. Prawidłowa błona śluzowa żołądka i dwunastnicy posiada szereg mechanizmów ochronnych pozwalających na zachowanie jej fizjologicznej integralności. Należą do nich m.in.: produkcja śluzu, bogate ukrwienie, produkcja prostaglandyn, które warunkują mechanizmy cytoprotekcyjne i prawidłowy śluzówkowy przepływ krwi. Fizjologiczna równowaga pomiędzy czynnikami agresji i ochronny może być zaburzona przez inne czynniki, które prowadzą do powstania owrzodzenia. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym choroby wrzodowej jest *Helicobacter pylori*. Na drugim miejscu wymienia się przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Do żądszych przyczyn należą: owrzodzenie w przebiegu choroby nowotworowej, choroby Leśniowskiego-Crohna i inne. *Helicobacter pylori* jest czynnikiem sprawczym 70% owrzodzeń żołądka i ponad 90% owrzodzeń dwunastnicy. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, często nabywane bez recepty odpowiadają za ok. 20% wrzodów żołądka. Mechanizm powstawania uszkodzeń w przebiegu zakażenia *Helicobacter pylori* jest wieloczynnikowy: podnosi się rolę powstającego ostego A następnie przewlekłego zapalenia żołądka. Produkty wytwarzane przez bakterię powodują naruszenie integralności śluzówki: proteazy, lipazy oraz fosfolipazy A2 i C upośledzają właściwości ochronne śluzu; amoniak uszkadza komórki nabłonka, produkcję DNA i regenerację nabłonka; cytotoksyny: VacA wywołująca wakuolizację i Cag A indukująca produkcję prozapalnych cytokin; lipopolisacharydy –powodują odczyn immunologiczny i niszczenie komórek okładzinowych. W 80% zakażenie *Helicobacter pylori* przebiega bezobjawowo, u 15% chorych rozwija się zapalenie w części przedodźwiernikowej i może dojść do owrzodzenia dwunastnicy. W 5% przypadków może dojść do zapalenia w trzonie żołądka ze zwiększonym wydzielaniem gastryny, co może prowadzić do powstania owrzodzenia żołądka bądź raka żołądka. Przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych powoduje inhibicję cyklooksygenazy (COX) 1 i 2, co prowadzi do upośledzenia mechanizmów cytoprotekcji i przepływu śluzówkowego (COX1); opóźnia gojenie wrzodu, zmniejsza angiogenezę, produkcję wodorowęglanów (COX2). U połowy pacjentów przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne powstają bezobjawowe nadżerki, u 15-30% owrzodzenia (u 1/3 przebiegające bezobjawowo) a u 2-4% poważne powikłania pod postacią perforacji bądź krwawień. U chorych przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, jednocześnie zakażonych *Helicobacter pylori* powikłania występują dwukrotnie częściej.

Do połowy lat siedemdziesiątych pacjenci cierpiący na chorobę wrzodową skazani byli na stosowanie restrykcyjnej diety, częstego odpoczynku i pobyków w szpitalu oraz niejednokrotnie byli operowani z powodu powikłań choroby. W leczeniu prócz diety stosowane były leki zobojętniające, a następnie wprowadzone pod koniec lat 50-tych leki antycholinergiczne. Wprowadzenie w 1976 roku antagonistów receptorów histaminowych zmniejszyło znacznie liczbę powikłań i hospitalizacji z powodu choroby oraz obniżyło bezpośrednie i pośrednie koszty leczenia.

Antagoniści receptorów histaminowych H₂

Antagoniści receptorów histaminowych H₂ stały się przełomem w leczeniu zachowawczym choroby wrzodowej. Prace nad lekiem mającym selektywnie blokować receptor H₂ rozpoczęto w 1964 roku (1) ale dopiero w 1972 opisano pierwszy inhibitor receptora H₂-burimamid(2,3,4). Kolejnym analogiem był metiamid, a cymetydyna została wprowadzona w Wielkiej Brytanii w 1976 roku (5,6). Cymetydyna była pierwszym szeroko zastosowanym H₂-blokerem i przełomem w leczeniu choroby wrzodowej. Jako lek nie pozbawiony działań niepożądanych powoduje hamowanie enzymów mikrosomalnych, przez co wydłuża i nasila działanie niektórych leków. Następne leki: ranitydyna, famotydyna i nizatydyna działają silniej i dłużej oraz wykazują mniej działań ubocznych.

Antagoniści receptorów histaminowych H₂ cechują się dużą skutecznością w leczeniu owrzodzeń dwunastnicy. Ranitydyna w dawce 300mg na dobę po 4 tygodniach powoduje wyleczenie owrzodzenia dwunastnicy u 74-82% (7,8,9). W leczeniu choroby wrzodowej żołądka jej skuteczność jest mniejsza niż w chorobie wrzodowej dwunastnicy i waha się według różnych autorów od 58 do 67% (10,11,12).

Do momentu wprowadzenia na rynek blokerów pompy protonowej oraz odkrycia *Helicobacter pylori* antagoniści receptorów histaminowych były zalecanym i skutecznym schematem leczenia choroby wrzodowej. Ze względów finansowych są nadal lekiem popularnym i stosowanym w klinice.

Inhibitory pompy protonowej

Odkrycie w 1973 roku końcowego elementu wydzielania kwasu żołądkowego-H⁺/K⁺-ATP-azy tzw. pompy protonowej przyspieszyło prace nad syntezą leków powodujących całkowitą supresję wydzielania kwaśnej treści w żołądku (13). Stosowane dotychczas leki z grupy antagonistów receptorów histaminowych nie zapewniały kontrolowanej supresji wydzielania kwasu, szczególnie w sytuacjach tego wymagających, np. w zespole Zollingera-Ellisona. Obserwuje się także zmniejszenie skuteczność i antagonistów receptorów histaminowych-H₂ przy ich długotrwałym stosowaniu co sprzyja nawrotom choroby wrzodowej. Pod koniec lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia wzrosło zainteresowanie nową generacją leków, pochodnych benzoimidazoli, substancji blokujących pompę protonową, końcowy element kaskady wydzielania kwasu solnego. Ten mechanizm działania powoduje, że zahamowane są wszystkie etapy stymulowanego wydzielania, zarówno histaminy, cyklicznego AMP, karbacholu itd. W 1981 Fellenius i wsp. (14) opisali w czasopiśmie Nature wpływ pochodnych benzoimidazoli na inhibicję ATP-azy w żołądku. Lind i wsp. (15) wykazali następnie, że już pojedyncza dawka 20 mg omeprazolu znacznie obniża wydzielanie kwasu a efekt ten utrzymuje się przez 24 godziny; pojedyncza dawka 80mg omeprazolu blokuje zaś wydzielanie żołądkowe na 3 dni. Howden i wsp. (16) obserwowali, że po 7 dniach terapii zarówno dawką 30 jak i 60mg omeprazolu następuje blisko 100% inhibicja podstawowego

wydzielania kwasu i wydzielania stymulowanego pentagastryną.

W 1983 roku Gustavsson i wsp. (17) opublikowali wyniki badania skuteczności omeprazolu przeprowadzone u 32 chorych z owrzodzeniem dwunastnicy. Po dwóch tygodniach leczenia stwierdzono wyleczenie wrzodu u 100% pacjentów przyjmujących omeprazol w dawce 60mg na dobę i u 63% chorych leczonych dawką 20mg. Po 4 tygodniach wyleczenie wrzodu u chorych przyjmujących 20 mg omeprazolu dziennie stwierdzono w 93% przypadków. W innym badaniu z tego okresu wykazano wyleczenie owrzodzenia dwunastnicy u 41 z 43 pacjentów po 4 tygodniach terapii omeprazolem (18). Skuteczność stosowania blokerów pompy protonowej w chorobie wrzodowej dwunastnicy jest bardzo wysoka i wynosi ponad 90% przy 4 tygodniowej terapii.

W randomizowanej próbie przeprowadzonej w 1999 roku u 928 pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy porównywano skuteczność 12-miesięcznej terapii omeprazolem w dawce 10 i 20mg dziennie oraz ranitydyną w dawce 150mg dziennie w podtrzymywaniu remisji choroby wrzodowej (19). Po 12 miesiącach nie stwierdzono nawrotu owrzodzenia odpowiednio u 71%, 87% i 63% chorych, przy czym różnice znamienne statystycznie obserwowano pomiędzy grupą przyjmującą 20 mg omeprazolu a chorymi przyjmującymi 10 mg omeprazolu i ranitydynę 150mg. Obserwowano także, że palenie papierosów, długi wywiad wrzodowy oraz młody wiek nie sprzyjały utrzymaniu remisji choroby.

Obecnie na rynku prócz omeprazolu dostępnych jest kilka inhibitorów pompy protonowej: pantoprazol, lanozprazol, rabeprazol czy pierwszy syntetyzowany w postaci izomeru optycznego esomeprazol, mający cechować się lepszą biodostępnością i który w mniejszym stopniu podlega efektowi „pierwszego przejścia” oraz silniej hamuje wydzielanie kwasu solnego niż omeprazol (20). Leki te różnią nieco między sobą własnościami farmakokinetycznymi, farmakodynamicznymi oraz interakcjami z innymi lekami, są jednak przede wszystkim częścią ogromnego obecnie rynku farmaceutycznego starającego się za wszelką cenę przekonać o zaletach poszczególnych preparatów.

Helicobacter pylori

Odkąd w 1983 Warren i Marshall (21) po raz pierwszy opisali występujące w nabłonku żołądkowym pałeczki, będące przyczyną przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka, dokonała się potężna ewolucja w leczeniu schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego zależnych od *Helicobacter pylori*. Chociaż organizmowi temu przypisywano później rolę czynnika etiologicznego wielu chorób spoza układu pokarmowego, to w chwili obecnej wiemy, że odgrywa on istotną rolę w etiopatogenezie ostrego i przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka, choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka oraz w raku żołądka (22). Częstość zakażenia *Helicobacter pylori* wynosi w krajach rozwijających się ok. 80-100% a w krajach rozwiniętych 20-40%. W Polsce częstość zakażenia zmniejszyła się w ostatnich latach. W badaniach Konturka (23) i współpracowników odsetek dorosłych osób zakażonych w populacji polskiej wynosił 75% podczas gdy aktualne badania epidemiologiczne donoszą, że częstość ta zmniejszyła się do 20-40%. Drogi przenoszenia zakażenia nie zostały do końca

wyjaśnione. Postuluje się drogę oralno-oralną i fekalno-oralną (24), zaś nosicielem bakterii jest człowiek. Testy diagnostyczne w celu wykrycia *Helicobacter pylori* powinny być wykonywane tylko w przypadku planowanego leczenia. Do testów mało inwazyjnych o wysokiej czułości i specyficzności należą test oddechowy oraz test na obecność antygenu *H. pylori* w kale. Testy te nadają się także do oceny skuteczności eradykacji. Za „złoty standard” uznaje się łączne zastosowanie testu ureazowego i badania histologicznego, wymaga to jednak wykonania endoskopii. Testy serologiczne nadają się do diagnozowania zakażenia *Helicobacter pylori*, nie mają jednak znaczenia przy potwierdzeniu eradykacji, z powodu długiego utrzymywania się przeciwciał po eradykacji.

Aktualne i obowiązujące ustalenia dotyczące postępowania przy zakażeniu *Helicobacter pylori* zostały wypracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w 2004 roku (25). Wskazania do eradykacji obejmują:

1. Wrzód dwunastnicy.
2. Wrzód żołądka.
3. Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie.
4. Przebyta operacja z powodu choroby wrzodowej.
5. Zapalenie żołądka (zmiany nasilone z aftami).
6. Resekcja żołądka z powodu wczesnego raka*.
7. Rak żołądka w rodzinie (do II stopnia pokrewieństwa).
8. Zmiany przedrakowe (wieloogniskowe zapalenie zanikowe, metaplasja, dysplazja)*.
9. Polipy gruczolakowate i hiperplastyczne żołądka*.
10. MALT-lymphoma żołądka*.
11. Choroba Ménétrier*.
12. Dyspepsja czynnościowa (przy braku poprawy lub nawrocie po leczeniu standardowym).
13. Przewlekłe leczenie NLPZ.
14. Na życzenie pacjenta.

*wskazania do leczenia w specjalistycznej opiece zdrowotnej (także w sytuacjach wątpliwych i przy braku eradykacji po 2 próbach leczenia)

Zaleca się kurację 7-dniową; dłuższe leczenie zwiększa skuteczność jedynie o kilka procent, obserwuje się natomiast istotny wzrost częstości działań niepożądanych. Zaleca się jedynie wydłużenie terapii inhibitorem pompy protonowej do 3-4 tygodni u wszystkich chorych, by nie narażać ich na ewentualne powikłania wrzodu przy nieskutecznej eradykacji. Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora H_2 z powodu niższej skuteczności schematów z ich udziałem. Z powodu dużej oporności szczepów na metronidazol i wzrastającej w Polsce oporności na klarytromycynę nie zaleca się łączne stosowanie tych leków w Irzucie. Obecnie zalecane są następujące schematy leczenia:

- PPI (dawka pełna 2 razy dziennie) + amoksycylina 1000 mg 2 razy dziennie + klarytromycyna 500mg 2 razy dziennie

- PPI (dawka pełna 2 razy dziennie) + amoksycylina 1000 mg 2 razy dziennie + metronidazol 500mg 2 razy dziennie

- PPI (dawka pełna 2 razy dziennie) + klarytromycyna 500 mg 2 razy dziennie + metronidazol 500mg 2 razy dziennie

Ocena skuteczności leczenia nie jest konieczna z wyjątkiem przypadków wrzodu żołądka, u chorych z powikłaniami choroby wrzodowej w wywiadzie bądź obciążonych onkologicznie. Weryfikacji należy dokonać najwcześniej po 4-6 tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą testu oddechowego lub oznaczenia antygenu *H. Pylori* w kale (testy nieinwazyjne) bądź przy użyciu testu ureazowego lub/i badania histologicznego. Testy serologiczne nie nadają się do oceny skuteczności leczenia, mogą być wiarygodne dopiero po 6-12 miesiącach po zakończeniu kuracji. Przy niepowodzeniu leczenia w I rzucie można powtórzyć kurację 7-dniową, wydłużyć leczenie do 10 dni bądź zastosować leczenie czteroskładnikowe, dodając do schematu cytrynian bizmutu. Przy ponownym niepowodzeniu zaleca się skierowanie do ośrodka referencyjnego celem wykonania posiewów i oznaczenia lekooporności szczepu.

Podsumowanie

Wprowadzenie do leczenia cymetydyny w roku 1976 było niewątpliwie przełomem w leczeniu antysekrecyjnym ale dopiero zastosowanie blockerów pompy protonowej spowodowało praktycznie całkowite zablokowanie wydzielania żołądkowego przy zastosowaniu prostych schematów dawkowania. Leki te mogą być stosowane długotrwale, bez utraty swej wysokiej skuteczności. W 1983 roku Warren i Marshall odkryli bakterię *Helicobacter pylori*, odpowiedzialną za powstawanie uszkodzeń błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym choroby wrzodowej. Wprowadzenie skutecznych schematów leczenia zakażenia *Helicobacter pylori* dało możliwość wyeliminowania podstawowego czynnika odpowiedzialnego za powstawanie choroby wrzodowej, co przyczyniło się szybkiego powrotu pacjentów do zdrowia oraz zmniejszenia się liczby nawrotów i powikłań. Dzięki tym osiągnięciom hospitalizacje związane z chorobą wrzodową są obecnie rzadkie, a pacjenci mogą być z powodzeniem leczeni ambulatoryjnie przez lekarzy pierwszego kontaktu. Zmniejszyła się liczba chorych operowanych z powodu choroby wrzodowej. Aktualnie operacyjnie leczy się głównie jej powikłania, których liczba również znacząco spadła. Również koszty pośrednie tj. ilość wizyt u lekarza, okresy absencji w pracy itd. uległy znacznej redukcji.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów pompy protonowej oraz eradykacji *Helicobacter pylori* nie zmniejszyło częstości występowania choroby wrzodowej, dało natomiast lekarzom potężne oręż w walce z chorobą i w zapobieganiu jej powikłaniom oraz po raz pierwszy stworzyło perspektywę trwałego wyleczenia z choroby wrzodowej.

We wrześniu 2006 we Wrocławiu odbyło się coroczne międzynarodowe spotkanie dotyczące roli *Helicobacter pylori* w chorobach przewodu pokarmowego. Konferencja



Barry Marshall - laureat Nagrody Nobla z dziedziny medycyny w 2005 w czasie wykładu we Wrocławiu
we wrześniu 2006.



Studenci i doktoranci Akademii Medycznej we Wrocławiu na spotkaniu z Barry Marshalllem
(wrzesień 2006)

Bibliografia

1. Molinder H.K.M. The development of cimetidine: 1964-1976. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:248-54
2. Wyllie J.H., Hasselbo T., Black J.W. Effect in man of histamine H₂-receptor blockade by burimamide. *Lancet*;1972;2: 1117-20
3. Black J.W., Duncanson W.A.M., Durant C.J., Ganellin C.R., Parsons E.M. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972;236:385-90
4. Wyllie J.H., Hasselbo T., Black J.W. The effect of burimamide on gastric secretion in man. *Br J Surg* 1972; 59: 902-3.
5. Burland W.L., Duncan W.A.M., Hasselbo T., Mills J.G., Sharpe P.C. Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H₂-antagonist in healthy man. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2:481-6
6. Pounder R.E., Williams J.G., Milton-Thomson G.J., Misiewicz J.J. New histamine H₂-receptor antagonist inhibits food-stimulated gastric acid secretion. *Gut* 1975;16:397
7. Hirschowitz B.I. Lessons from the U.S. multicenter trial of ranitidine treatment for duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5:115-122
8. Porro G.B., Petrillo M., Lazzaroni M. Ranitidine in the short-term treatment of duodenal ulcer: a multicenter endoscopic double-blind trial. In: Misiewicz J.J., Wormsley K.G. The clinical use of ranitidine. Proceedings of the second international symposium on ranitidine. Oxford: Medicine Publishing Foundation 1983: 136-142
9. Gibiński K., Nowak A., Gabryelewicz A. Double blind clinical trial on ranitidine for gastroduodenal ulcer. *Hepatogastroenterology* 1981;28:216
10. De Jong M.J., Pop P., Schenk Y. A comparison of ranitidine and cimetidine in the treatment of gastric ulcer: a two-center study. *Netherlands J Med* 1982;25:308-311
11. The Belgian Peptic ulcer study group. An interim report on a single-blind comparative study of ranitidine and cimetidine in patients with gastric ulcer. In: Misiewicz J.J., Wormsley K.G. The clinical use of ranitidine. Proceedings of the second international symposium on ranitidine. Oxford: Medicine Publishing Foundation 1983: 206-213
12. Wright J.P., Marks I.N., Mee A.S. Ranitidine in the treatment of gastric ulcer disease. In: Misiewicz J.J., Wormsley K.G. The clinical use of ranitidine. Proceedings of the second international symposium on ranitidine. Oxford: Medicine Publishing Foundation 1983: 214-221

13. Ganser A.L., Forte J.G. K⁺-stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells. *Biochim Biophys Acta* 1973;307:169-80.
14. Fellenius E., Berglindh T., Sachs G., Olbe L., Elander B., Sjöstrand SE., Wallmark B. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ + K⁺)ATPase. *Nature* 1981; 290: 159-61.
15. Lind T., Cederberg C., Ekenved G., Haglund U., Olbe L. Effect of omeprazole--a gastric proton pump inhibitor--on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut* 1983; 24: 270-6.
16. Howden C.W., Forrest J.A., Reid J.L. Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in man. *Gut* 1984; 25: 707-10.
17. Gustavsson S., Adami H.O., Löf L., Nyberg A., Nyrén O. Rapid healing of duodenal ulcers with omeprazole: double-blind dose-comparative trial. *Lancet* 1983; 2: 124-5.
18. Omeprazole in duodenal ulceration: acid inhibition, symptom relief, endoscopic healing, and recurrence. Cooperative study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 525-8.
19. Lauritsen K., Rutgersson K., Bolling E., Brunner G., Eriksson S., Galmiche J.P., Walan A., Archambault A.P., Gudjónsson H., Bailey R.J., Porro G.B., Frison L., Havu N., Thompson A.B. Omeprazole and ranitidine in the prevention of relapse in patients with duodenal ulcer disease. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 806-13.
20. Andersson T., Rohss K., Bredberg E., Hassanalin M., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1563-1569.
21. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
22. Logan RPH. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994; 344: 1078
23. Kontrerek SJ Żołądek i dwunastnica. *Gastroenterologia i Hepatologia*. PZWL 2001, 160-161
24. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: fecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9, 85
25. Dzienieszewski J, Jarosz M i Grupa Robocza PTG. Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori* (rok 2004). Wytoczne opracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterol Pol* 2004; 11: 44-48

Bioprzyswajalność żelaza w zależności od składu diety

Żelazo w organizmie człowieka dorosłego występuje w ilości 3-5g z czego: ok. 60% znajduje się w hemoglobinie, 10% w mioglobinie, 1% w enzymach tkankowych, a pozostała część w puli zapasowej w postaci połączeń z białkami jak ferrytyna i hemosyderyna znajdujące się w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym (1).

Żelazo jest mikroelementem niezbędnym do prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu. Przez swoją obecność w strukturze hemoglobiny, mioglobiny i enzymów pełni w organizmie wiele ważnych funkcji: odgrywa decydującą rolę w przenoszeniu tlenu z płuc do wszystkich komórek ciała, peroksydaza i katalaza tarczycowa, enzymy zawierające żelazo hemowe, uczestniczą w procesie jodowania tyrozyny, bierze udział w tworzeniu nie tylko czerwonych ale także białych krwinek, występuje w niektórych enzymach katalizujących powstawanie neurotransmiterów z aminokwasów, odgrywa też rolę w tworzeniu się mieliny w rozwijającym się mózgu u małych dzieci (1,2). Zalecane dzienne spożycie żelaza dla różnych grup ludności przedstawia tabela 1 (2).

Tab.1 Zalecane dzienne spożycie żelaza dla różnych grup ludności.

Grupa ludności (płeć, wiek)	Żelazo (mg/dzień/osobę)
Dzieci:	
0 - 0,5	10
0,5 - 1	15
1 - 9	10
Dziewczęta:	
10 - 12	16
13 - 18	17
Chłopcy:	
10 - 12	14
13 - 18	15
Kobiety:	
19 - 60	18 - 19
powyżej 60	13
ciężarne	26
karmiące	20
Mężczyźni:	
19 - 60	15

Skutkiem niedoboru żelaza w organizmie jest niedokrwistość niedobarwliwa, a jej konsekwencje to:

- zmniejszenie wydolności fizycznej i wydajności pracy
- obniżenie zdolności organizmu do utrzymania właściwej ciepłoty ciała przy niskiej temperaturze otoczenia
- obniżenie odporności organizmu na infekcje
- wzrost ryzyka zatrucia ołowiem, zwłaszcza małych dzieci
- zmiany behawioralne u dzieci i młodzieży – mniejsza aktywność, niemożność skupienia uwagi, szybkie męczenie się, zahamowanie rozwoju psychicznego, zaburzenia uczenia się
- niedobór żelaza w czasie ciąży może być przyczyną wcześniactwa, niskiej urodzeniowej masy ciała, zwiększonej umieralności kobiet (1,3,4).

Zwiększone zapotrzebowanie i niedokrwistość z niedoboru żelaza występuje najczęściej u: dzieci, kobiet w ciąży i karmiących, dziewcząt w okresie pokwitania, osób starszych. Niedoborom żelaza i powstawaniu niedokrwistości można zapobiec przez: zwiększenie jego spożycia (większy udział w diecie produktów zawierających dobrze przyswajalne żelazo hemowe), poprawienie biodostępności żelaza niehemowego przez wzbogacenie pożywienia w składniki zwiększające jego wchłanianie, spożywanie żywności wzbogaconej w żelazo- płatki śniadaniowe, odżywki dla dzieci, stosowanie suplementów diety zawierających m.in. żelazo, podawanie preparatów żelaza i picie leczniczych wód mineralnych bogatych w ten pierwiastek - pod kontrolą lekarza (2).

Wchłanianie żelaza zachodzi na całej długości jelita cienkiego, głównie jednak w dwunastnicy. Niewielkie jego ilości wchłaniają się także w żołądku (5). Wchłanianie żelaza zależy od: jego zawartości w pokarmie – im więcej żelaza w pożywieniu tym więcej się go wchłania w jelicie cienkim, wielkości jego zapasów w organizmie – wchłanianie żelaza wzrasta w stanach jego niedoboru i zmniejsza się gdy wysycenie organizmu tym pierwiastkiem jest wystarczające oraz od postaci w jakiej występuje w pokarmie (żelazo hemowe lub niehemowe)(6).

Żelazo hemowe (Fe^{+2}) - pochodzi z hemoglobiny i mioglobiny mięsa, drobiu, ryb i ich przetworów, w całodziennej racji pokarmowej stanowi ok. 10% całej puli żelaza, z pożywienia wchłania się w ok. 20% i wchłanianie to jest mniej uzależnione od innych składników pożywienia. Żelazo niehemowe (sole Fe^{+3}) - występuje w produktach pochodzenia roślinnego, w dziennej racji pokarmowej stanowi ok. 80% całej puli żelaza, jego wchłanianie z diety jest niskie - od 1% do 5% i zależy od innych składników pożywienia, które mogą zwiększać lub zmniejszać jego absorpcję w jelicie cienkim (1,2). Zawartość żelaza hemowego i niehemowego w wybranych produktach spożywczych przedstawia tabela 2 (7).

Tab. 2 Zawartość żelaza w wybranych produktach spożywczych.

Żelazo hemowe		Żelazo niehemowe	
Wątroba wieprzowa	18,7	Soja (nasiona suche)	8,9
Kaszanka	11,4 - 16,9	Fasola (nasiona suche)	6,9
Wątroba drobiowa	9,5	Orzechy pistacjowe	6,7
Wątroba wołowa	9,4	Pietruszka nać	5,0
Salceson czarny	7,5	Groch (nasiona suche)	4,7
Pasztetowa	6,0	Płatki owsiane	3,9
Serca	2,7 - 3,3	Morele suszone	3,6
Wołowina	1,5 - 3,1	Kasza gryczana	2,8
Cielęcina	2,4 - 3,0	Szpinak	2,8
Wieprzowina	1,0 - 3,0	Chleb graham	2,2
Kiełbasy	1,5 - 2,3	Jaja całe	2,2
Drób	1,2	Żółtko	7,2
Ryby	0,6 - 1,4	Buraki	1,7

Wchłanianie żelaza niehemowego w przewodzie pokarmowym mogą zwiększać takie składniki obecne w pożywieniu, jak: mięso, kwas askorbinowy (wit. C), skrobia oporna, oligosacharydy, a zmniejszać: błonnik pokarmowy i kwas fitynowy, wapń, polifenole oraz białka inne niż białko mięsa. Wchłanianie żelaza hemowego może hamować wapń.

Składniki pokarmowe zwiększające wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym

Witamina C

Wit.C (kwas askorbinowy) jest głównym czynnikiem ułatwiającym wchłanianie żelaza niehemowego w jelicie cienkim. W różnych badaniach wykazano, że zarówno wit.C zawarta w owocach i warzywach, jak i syntetyczna są jednakowo skuteczne. Wpływ ten jest wprost proporcjonalny do ilości spożytej wit. C i występuje tylko w przypadku, gdy kwas askorbinowy jest spożywany jednocześnie z posiłkiem zawierającym żelazo. Wykazano, że podanie 50 mg wit. C razem z posiłkiem spowodowało ok. 2-krotny wzrost absorpcji żelaza z pożywienia, a podanie 500 mg - ok. 6-krotny wzrost jego wchłaniania. Spożycie tej samej ilości witaminy 4 i 8 godzin przed posiłkiem nie miało wpływu na wchłanianie tego pierwiastka (8). Mechanizm korzystnego wpływu wit. C na absorpcję żelaza tłumaczy się jej zdolnością do redukcji w jelicie cienkim jonów żelazowych do żelazawych i zdolnością chelatowania żelaza z utworzeniem rozpuszczalnych kompleksów (1).

Mięso

Mięso oprócz tego, że zawiera dobrze wchłanialne żelazo hemowe, zwiększa absorpcję żelaza niehemowego. Zjawisko to zostało nazwane „czynnikiem mięsa” (meat factor). Dodanie wołowiny, wieprzowiny, wątroby, drobiu czy ryb do posiłku zawierającego żelazo niehemowe powodowało 2-4-krotny wzrost wchłaniania tego pierwiastka (9). Mechanizm oddziaływania mięsa na proces wchłaniania żelaza w jelicie cienkim nie został do końca poznany. Niektóre badania sugerują, że wpływ „czynnika mięsa” na absorpcję żelaza polega na zdolności peptydów, powstających w trakcie trawienia białka mięśniowego, do wiązania żelaza w kompleksy, co ułatwia rozpuszczanie i wchłanianie tego pierwiastka w jelicie cienkim (10). Inne badania sugerują, że żelazo zostaje w świetle jelita zredukowane do Fe^{+2} przez produkty trawienia białka mięsa, a następnie ulega kompleksowaniu przez wolne kwasy tłuszczowe powstające podczas hydrolizy tłuszczu. Kompleksy te lepiej wchłaniają się przez śluzówkę jelita, ponieważ szybciej przenikają przez barierę lipidową błon enterocytów (11).

Skrobia oporna

Skrobia oporna to suma skrobi i produktów jej rozpadu, które są odporne na działanie enzymów trawiennych i nie są wchłaniane w jelicie cienkim. Powstaje podczas ogrzewania produktów skrobiowych w niedostatecznej ilości wody. Następuje wtedy uszkodzenie struktury cząsteczek skrobi, traci ona zdolność kleikowania i staje się oporna na działanie enzymów trawiennych (12). Jej źródła w diecie to produkty zbożowe - płatki, chleb (pumpernikiel), ryż i makaron gotowany, nasiona roślin strączkowych gotowane lub konserwowe oraz produkty spożywcze wytworzone z dodatkiem skrobi chemicznie modyfikowanych. U zwierząt doświadczalnych karmionych paszami z dodatkiem skrobi odpornej obserwowano wzrost absorpcji żelaza (13). Mechanizm takiego działania tłumaczy się tym, że skrobia oporna jest rozkładana przez bakterie jelita grubego do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Kwasy te stymulują rozrost ścian jelita, wydłużenie czasu pasażu jelitowego i zwiększają ukrwienie ścian jelita, co przyczynia się do wzrostu absorpcji żelaza z pożywienia. Powodują one także obniżenie pH w świetle jelita grubego, co zwiększa rozpuszczalność jonów żelaza i ich wchłanianie (13).

Oligosacharydy

Podobny wpływ jak skrobia oporna, na wchłanianie żelaza, mają oligosacharydy. Są to wielocukry składające się z 2-10 cząsteczek cukrów prostych, które nie są trawione, ale stanowią pożywkę dla pożądaných bakterii bytujących w przewodzie pokarmowym. Nazywane są prebiotykami - czyli składnikami żywności, które mają zdolność stymulowania wzrostu określonych bakterii w jelicie grubym (14). W badaniach na szczurach i z udziałem ludzi stwierdzono korzystny wpływ oligosacharydów na wchłanianie składników mineralnych, w tym żelaza. Mechanizm korzystnego działania oligosacharydów na wchłanianie żelaza i innych pierwiastków tłumaczy się tym, że ulegają one fermentacji pod wpływem flory bakteryjnej bytującej w jelicie grubym. Powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i inne kwasy organiczne, które zakwaszają środowisko okrężnicy, co zwiększa rozpuszczalność składników mineralnych i ich wchłanianie (15).

Składniki pokarmowe zmniejszające wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym

Błonnik pokarmowy i kwas fitynowy

Wysokie spożycie produktów bogatych w błonnik, takich jak: otręby, płatki owsiane czy pieczywo z pełnoziarnistej mąki może przyczyniać się do zmniejszonego wchłaniania żelaza w jelicie cienkim. Jednak błonnik per se nie wpływa niekorzystnie na wchłanianie tego pierwiastka (16). Produkty bogate w błonnik, zwłaszcza zbożowe, są bogate także w fityniany i raczej tym związkom przypisuje się hamowanie wchłaniania żelaza. W świetle jelita cienkiego fityniany tworzą z żelazem niehemowym i produktami degradacji białek nierozpuszczalne kompleksy, z których pierwiastek ten nie może być wchłaniany (17). Fityniany, sole kwasu inozyto-6-fosforowego (kwasu fitynowego), stanowią formę zapasową fosforanów i składników mineralnych w ziarnach zbóż, nasionach, orzechach, warzywach i owocach (1). Szczególnie dużo kwasu fitynowego zawierają ziarna zbóż i nasiona roślin strączkowych. Kwas ten w ziarnach gromadzi się pod łupiną nasienną i jest w dużej mierze eliminowany w procesie mielenia mąki. Kwas fitynowy może być w ziarnach zbóż całkowicie rozłożony przez fitazy – enzymy, które kolejno odczepiają grupy fosforanowe z kwasu. Można je aktywować w mące używanej do wypieku chleba przez zastosowanie odpowiedniej kombinacji namaczania, kielkowania i fermentacji. Fityniany są wtedy częściowo lub całkowicie degradowane. Hamowanie wchłaniania żelaza przez kwas fitynowy można zmniejszyć nie tylko przez jego rozkład albo usunięcie, ale także przez dodatek do posiłku mięsa lub wit C (17,18). Po dodaniu do posiłku 50g mięsa obserwowano wzrost wchłaniania żelaza o 44%, a po dodaniu 75g - o 57% (18). Aby zniwelować negatywny wpływ 58mg kwasu fitynowego na wchłanianie żelaza, wystarczyło dodać do posiłku 30mg wit. C, a dodanie 50mg tej witaminy zwiększyło wchłanianie żelaza z tego posiłku 3-krotnie (17).

Wapń

Wapń jest składnikiem pokarmowym, który może hamować w jelicie cienkim wchłanianie zarówno żelaza hemowego jak i niehemowego (19). Negatywny wpływ wapnia na absorpcję żelaza występuje wtedy, kiedy oba składniki mineralne są spożywane równocześnie w tym samym posiłku. Wykazało to badanie z udziałem kobiet, w którym obserwowano wyższą o 30 – 50% absorpcję żelaza z posiłków nie zawierających mleka lub sera, jako źródeł wapnia, w porównaniu z posiłkami z dodatkiem tych produktów. Podobny wpływ wapnia na wchłanianie żelaza stwierdzono także po równoczesnym zastosowaniu suplementów wapnia w postaci węglanu, cytrynianu i fosforanu z suplementem żelaza w postaci siarczanem żelaza (20). Suplementy te były zażywane w trakcie posiłku lub między posiłkami popijane wodą. Węglan wapnia zmniejszał wchłanianie siarczanu żelaza o 30% gdy oba związki zażywane były z posiłkiem. Interakcja ta nie występowała gdy suplement wapnia stosowany był między posiłkami. Fosforan i cytrynian wapnia hamowały wchłanianie żelaza zarówno wtedy, kiedy suplementy zażywane były między posiłkami, jak i wtedy, kiedy zażywane były w trakcie posiłku. W badaniu tym wykazano także niekorzystny wpływ suplementów wapnia na absorpcję żelaza zawartego w pokarmie. Wszystkie związki wapnia hamowały wchłanianie tego pierwiastka, ale

stopień tego hamowania zależał od rodzaju posiłku. Był on większy jeżeli posiłek zawierał dużo wapnia i żelazo o niskiej biodostępności niż w przypadku posiłku zawierającego mało wapnia i żelazo o wysokiej przyswajalności. Mechanizm niekorzystnego wpływu wapnia na wchłanianie żelaza nie jest do końca wyjaśniony. Sugeruje się, że wapń konkuruje z żelazem na etapie transportu wewnątrz komórek błony śluzowej jelita. Konkurencja ta dotyczyć może miejsc wiązania w białku transportującym żelazo w cytozolu enterocytów – mobilferynie (20).

Polifenole

Podstawowymi grupami związków polifenolowych występujących w żywności są kwasy fenolowe i flawonoidy. Najbardziej popularnymi związkami zaliczanymi do grupy kwasów fenolowych i ich pochodnych są: kwas ferulowy związany z hemicelulozą błonnika pokarmowego występującego np. w otrębach pszennych, kwas chlorogenowy występujący w wielu owocach, warzywach i kawie oraz taniny występujące w czarnej herbacie i winie. Do flawonoidów zalicza się między innymi flawony, flawonole, izoflawony, antocyjany, flawanole, flawanony, proantocyjanidyny. Bogatym źródłem izoflawonów jest soja. Flawonol kwercetyna występuje powszechnie w owocach, warzywach i napojach między in. w herbacie. Katechiny, związki będące flawanolami, są powszechne w herbacie, a także w czerwonym winie i czekoladzie. Antocyjany i proantocyjanidyny występują głównie w owocach oraz czerwonym winie (21). Polifenole mogą hamować wchłanianie żelaza poprzez tworzenie w świetle jelita nierozpuszczalnych kompleksów z jonami żelaza trójwartościowego (22). Herbata ma istotny wpływ na absorpcję żelaza tylko wtedy, kiedy jest spożywana razem z posiłkiem zawierającym żelazo. Pita między posiłkami nie wpływa na wchłanianie żelaza (22). W badaniu z udziałem ludzi stwierdzono, że przy takiej samej zawartości polifenoli czarna herbata silniej obniżała wchłanianie żelaza z fortyfikowanego tym pierwiastkiem chleba, niż kakao i różne herbaty ziołowe, z wyjątkiem herbaty miętowej, której wpływ na absorpcję żelaza był porównywalny z herbatą czarną. Badanie to wykazało, że herbaty ziołowe, podobnie, jak czarna herbata, kawa i kakao, mogą być potencjalnymi inhibitorami wchłaniania żelaza niehemowego z posiłku (23). Negatywne działanie polifenoli na wchłanianie żelaza niehemowego może zostać zmniejszone przez wit. C. Do zniwelowania niekorzystnego działania na wchłanianie żelaza 100mg tanin zawartych w posiłku konieczne jest spożycie > 50mg wit. C (17).

Białka inne niż białko mięsa

Wchłanianie żelaza z posiłków zawierających białko mleka - kazeinę oraz białko sojowe może być obniżone (8). Kazeina stanowi ponad 3/4 ogólnej ilości białek występujących w mleku. Kazeiniany znajdują zastosowanie w przemyśle mięsnym, garmażeryjnym, piekarniczym, cukierniczym, koncentratów spożywczych i farmaceutycznym (24). Przyczyną negatywnego wpływu kazeiny na wchłanianie żelaza niehemowego z pożywienia jest tworzenie się nierozpuszczalnych kompleksów tego pierwiastka z fosfopeptydami powstającymi w czasie trawienia kazeiny. Koncentraty białka sojowego są głównym składnikiem mieszanek żywieniowych dla niemowląt i dzieci, są stosowane do wyrobu produktów imitujących nabiał jako zamienniki białka oraz są wykorzystywane w przemyśle spożywczym jako dodatki białkowe do żywności np.

chleba, wędlin (25). Czynnikiem odpowiedzialnym za hamowanie wchłaniania żelaza przez izolaty białka sojowego są: kwas fitynowy i peptydy. Wiążą one ten pierwiastek w nierozpuszczalne w środowisku dwunastnicy kompleksy (26).

Podsumowanie

1. Przyswajalność żelaza z pożywienia zależy od składu posiłku.
2. Prawidłowa dieta zawiera zazwyczaj różne składniki pokarmowe i ich wpływ na wchłanianie żelaza z posiłków jest wynikiem ich wzajemnych oddziaływań zachodzących w świetle przewodu pokarmowego.
3. Wchłanianie żelaza niehemowego z pożywienia można poprawić przez odpowiednie skomponowanie diety, uwzględniając wpływ różnych składników pokarmowych na jego absorpcję w przewodzie pokarmowym.
4. Dieta zwiększająca wchłanianie żelaza niehemowego powinna zawierać produkty mięsne oraz bogate w wit. C (owoce, soki owocowe, warzywa).
5. Należy unikać popijania posiłków mlekiem, herbatą, kawą czy kakao, ponieważ wapń i polifenole mogą zmniejszać absorpcję żelaza niehemowego.
6. Posiłki można popijać sokami owocowymi - zawarta w nich wit. C korzystnie wpływa na wchłanianie żelaza niehemowego.
7. Hamujący wpływ fitynianów na absorpcję żelaza niehemowego można zmniejszyć poprzez dodanie mięsa oraz warzyw i owoców bogatych w wit. C do posiłków zawierających produkty zbożowe.

Piśmiennictwo

1. Garrow J.S., James W.P.T., Ralph A.: Human nutrition and dietetics. Churchill Livingstone, London, 2000, 177-192.
2. Ziemiański S.: Normy żywienia człowieka. Fizjologiczne podstawy. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2001, 379-396, 506-525.
3. Ziemiański S.: Niedokrwistość a żywienie, Kw. Biul. Pol. Tow. Diet., 1998, 11/12, 20-36.
4. Książek J.: Czy niedobory żelaza u dzieci mogą prowadzić do zaburzeń motoryki i zachowania?, Ped. Współ. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka, 2001, 3, 127-128.
5. Benito P., Miller D.: Iron absorption and bioavailability: an updated review. Nutr. Res., 1998, 18, 581-603.
6. Hallberg L., Hulthen L., Gramatkovski E.: Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption? Am. J. Clin. Nutr., 1997, 66, 347-356.
7. Kunachowicz H., Nadolna I., Iwanow K., Przygoda B.: Wartość odżywcza wybranych produktów spożywczych i typowych potraw. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2003.
8. Fairweather-Tait S., Hurrell R.F.: Bioavailability of minerals and trace elements, Nutr. Res. Rev., 1996, 9, 295-324.
9. Engelmann M.D.M., Davidsson L., Sandstrom B., Walczyk T., Hurrell R.F., Michaelsen K.F.: The influence of meat on nonheme iron absorption in infants, Ped. Res., 1998, 43, 768-773.
10. Meehye K., Dong-Tae L., Yeon-Sook L.: Iron absorption and intestinal solubility in rats are influenced by dietary proteins, Nutr. Res., 1995, 15, 1705-171.
11. Kapsokefalou M., Miller D.D.: Lean beef and beef fat interact to enhance nonheme iron absorption in rats, J. Nutr., 1993, 123, 1429-1434.
12. Soral-Śmietana M., Wronkowska M.: Resistant starch-nutritional and biological activity, Pol. J. Food Nutr. Sci., 2004, 13, 51-64.
13. Lopez H.W., Levrat-Verny M.A., Coudray Ch., Besson C., Krespine V., Messanger A.: Class 2 resistant starches lower plasma and liver lipids and improve mineral retention in rats, J. Nutr., 2001, 131, 1283-1289.
14. Śliżewska K., Libudzisz Z.: Wykorzystanie oligosacharydów jako prebiotyków, Przem. Spoż., 2002, 4, 10-16.
15. Scholz-Ahrens K.E., Schaafsma G., van den Heuvel E.G.H.M., Schrezenmeir J.: Effect of prebiotics on mineral metabolism, Am. J. Clin. Nutr., 2001, 73, 459S-464S.
16. Coudray C., Bellanger J., Castiglia-Delavaud C., Remesy C., Vermorel M., Rayssiguier Y.: Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men, Eur. J. Clin. Nutr., 1997, 51, 375-380.

17. Siegenberg D., Baynes R.D., Bothwell T.H., Macfarlane B.J., Lamparelli R.D., Car N.G., MacPhail P., Schmidt U., Tal A., Mayet F.: Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991, 53, 537-541.
18. Baech S.B., Hansen M., Bukhave K., Jensen M., Sorensen S.S., Kristensen L., Purslow P.P., Skibsted L.H., Sandstrom B.: Nonheme-iron absorption from A phytate-rich meal is increased by the addition of small amounts of pork meat, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 77, 173-179.
19. Hallberg L., Brune M., Erlandsson M., Sandberg A.S., Rossander-Hulten L.: Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme- iron absorption in humans, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991, 53, 112-119.
20. Cook J.D., Dassenko S.A., Whittaker P.: Calcium supplementation: effect on iron absorption, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991, 53, 106-111.
21. Bravo L.: Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance, *Nutr. Rev.*, 1998, 56, 317-333.
22. South P.K., House W.A., Miller D.D.: Tea consumption does not affect iron absorption in rats unless tea and iron are consumed together, *Nutr. Res.*, 1997, 7, 1303-1310.
23. Hurrell R.F., Reddy M., Cook J.D.: Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages, *Br. J. Nutr.*, 1999, 81, 289-295.
24. Szpendowski J., Śmietana Z.: Otrzymywanie, właściwości funkcjonalne i zastosowanie kazeinianów, *Przem. Spoż.*, 2002, 5, 34-40.
25. Dłużewska E., Krygier K.: Sojowe preparaty białkowe – otrzymywanie i zastosowanie, *Przem. Spoż.*, 2005, 4, 30-35.
26. Baech S.B., Hansen M., Bukhave K., Jensen M., Sorensen S.S., Kristensen L., Purslow P.P., Skibsted L.H., Sandstrom B.: Nonheme-iron absorption from a phytate-rich meal is increased by the addition of small amounts of pork meat, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 77, 173-179.

Postępy w Poszukiwaniu Nowych Leków Immunosupresyjnych

W ostatnich latach osiągnięto znaczące postępy w rozpoznaniu etiologii różnych chorób. Intensywne badania, wspomagane najnowszymi metodami informatycznymi, wykreowały nowe strategie badań w zakresie chemii medycznej. Pośród wielu dobrze poznanych obszarów terapeutycznych, część problemów pozostaje nierozstrzygnięta. Wśród najpoważniejszych zadań czekających na rozwiązanie są zakażenia wirusowe i wiele bakteryjnych. Jesteśmy obecnie świadkami nawrotu chorób infekcyjnych powodowanych przez drobnoustroje uodpornione na dotychczas stosowane antybiotyki [1-5]. W opinii wielu ekspertów zbliżają się "mroczne czasy" ery przed antybiotykowej [6].

Obserwujemy także dynamiczny wzrost zachorowań na choroby nowotworowe. Pojawiły się także niebezpieczne i żywiołowo rozwijające się choroby, których powodami są pierwotne lub nabyte deficyty immunologiczne.

Głównym kierunkiem poszukiwań nowych leków koniecznych do walki z tymi chorobami, są badania substancji immunostymulujących. Właściwości tych leków wykorzystywane są przede wszystkim w terapii zakażeń: bakteriami, wirusami i w leczeniu niedoborów immunologicznych organizmu.

Jednym z największych problemów współczesnej terapii są choroby, wynikające z zaburzeń immunologicznych organizmu. Głównym zespołem w tej grupie są jednostki chorobowe spowodowane wpływem środowiska (alergie) i autoagresją. Immunosupresory stosuje się do leczenia zaburzeń, w powstawaniu których ważną rolę odgrywają zjawiska autoagresji - wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko składnikom własnych narządów i tkanek np. anemii hemolitycznej, trombocytopenii samoistnej, toczniu rumieniowatym, w guzkowatym zapaleniu tętnic, łuszczycy, wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy, w gościecu przewlekłym i wielu innych. Dominującą dziedziną stymulującą poszukiwania nowych środków obniżających odpowiedź układu immunologicznego jest dynamicznie rozwijająca się transplantologia i w związku z tym konieczność zapobiegania odrzucania przeszczepionych narządów lub tkanek.

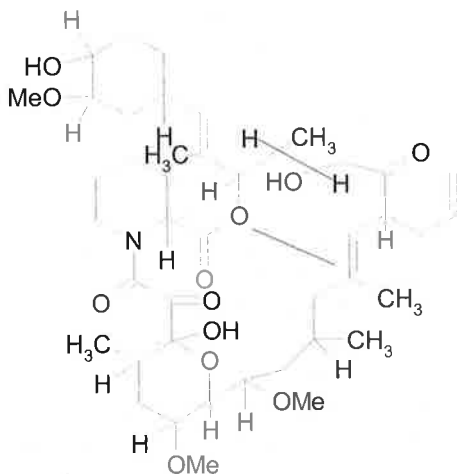
Efekty immunosupresyjne są wywierane przez wiele różnych środków farmakologicznych, przede wszystkim przez leki przeciwnowotworowe. Po wielu latach doświadczeń ustalono, że tylko niektóre z tych leków mogą być obecnie stosowane w praktyce klinicznej w celu wywołania immunosupresji.

Wykazują one istotne różnice w działaniu, są to jednak różnice ilościowe w zakresie natężenia ich działania na poszczególne etapy odczynu immunologicznego. Leki

przeciwnowotworowe wykazujące immunodepresyjne działanie mają szczególne znaczenie w transplantologii, ponieważ zmniejszają reakcję immunologiczną organizmu. Cytostatyki hamują odczyny odpornościowe upośledzając podział i różnicowanie komórek immunologicznie aktywnych oraz syntezę przeciwciał. Mogą one nie tylko zapobiec reakcjom immunologicznym, lecz także cofnąć zmiany morfologiczne w przeszczepie. Przełomem w terapii immunosupresyjnej było wprowadzenie do leczenia w 1983 roku przez firmę Sandoz Cyklosporyny A - która jest lekiem z wyboru stosowanym w transplantologii. Dzięki jej właściwościom możliwe było dokonanie tak spektakularnych osiągnięć jak przeszczepy: serca, nerek, wątroby. Jednak lek ten obok cennych walorów posiada też bardzo istotne wady, rzutujące na przebieg leczenia po udanych operacjach transplantacyjnych. Wśród najistotniejszych należy wymienić: uszkodzenie wątroby i nerek - narządów które były przeszczepiane. W późnych latach 80-tych wyizolowano z hodowli bakterii *Streptomyces tsukubaensis* występujących w północnej Japonii antybiotyk TK-506, który pomyślnie przeszedł badania kliniczne i w 1993 roku został wprowadzony do leczenia pod nazwą Tacrolimus.

Pomimo różnicy w budowie TK 506 o strukturze makrolidowej swoim działaniem immunosupresyjnym przypomina Cyklosporynę A, która jest cyklicznym polipeptydem.

Tacrolimus wykazuje 10-100 krotnie silniejszy efekt immunosupresyjny. Szczególnie korzystne efekty uzyskano stosując ten immunosupresor do przeszczepów wątroby.



Jeszcze nowszym lekiem z tej grupy jest Gusperimus (Spanidin) syntetyczna pochodna spergualiny, wyizolowanej w procesie fermentacji *Bacillus laterosporus*.

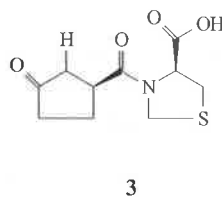
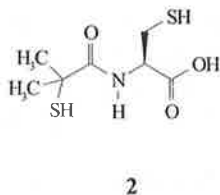
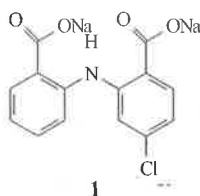
Został on wprowadzony do leczenia w 1994 roku. Według dotychczasowych opinii klinicznych posiada silniejsze działanie od Cyklosporyny. Stosuje się najczęściej przy transplantacji nerek. Ukazała się też szereg doniesień o stosowaniu Spanidyny do leczenia stwardnienia rozsianego i niektórych rodzajów nowotworów. W fazie zaawansowanych badań klinicznych znajduje się Rapamycyna – antybiotyk wyizolowany ze szczepu *Streptomyces hygroscopicus*. Jednakże jeszcze jest zbyt wcześnie aby ocenić jej znaczenie terapeutyczne.

Opisane leki mają budowę peptydową lub makrolidową. Łączy się z tym mała selektywność farmakologiczna i szeroki wachlarz oddziaływań ubocznych związanych z produktami degradacji biologicznej.

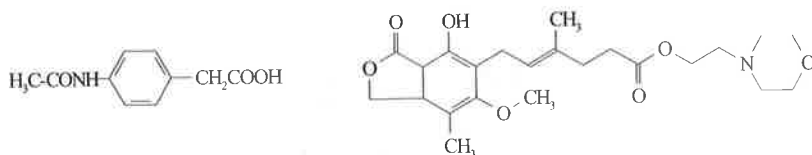
W związku z tym, dominującym trendem w poszukiwaniu nowych immunomodulatorów są badania struktur niskocząsteczkowych. Związki takie mogą oddziaływać brdziej swoiście i minimalizują ryzyko powstawania metabolitów o odmiennej aktywności biologicznej, niż lek pierwotny.

W ostatnich latach wprowadzono pięć nowych preparatów o aktywności immunomodulacyjnej:

W 1986 roku Carfenil (Chugai, JP) sól disodową kwasu 4-chloro-2,2'-iminodibenzoesowego **1**. W 1987 dopuszczono do obrotu Rimatil - N-(2-merkapto-2-metylopropionylo)- L- cysteinę **2**. Kwas 3-L-Piro glutamyl-L-tiazolidynokarboksylowy wprowadzono do leczenia w 1993 roku pod nazwą Polimod **3**.



Następnym wprowadzonym do leczenia w roku 1994 immunomodulatorem jest Orel (Nippon Shinyaku, JP) **4**. Ostatnio (1995 rok) wprowadzono lek o nazwie CellCept **5**. (Roche Bioscience) [7] o zróżnicowanej aktywności p-zapalnej, immunomodulacyjnej, p-wirusowej i p-artretycznej.

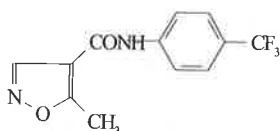


Wszystkie te preparaty obok aktywności immunomodulującej mają bardzo wysoką toksyczność i dają liczne objawy uboczne.

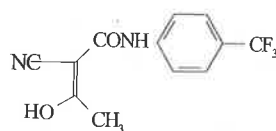
Ze względu na rosnące znaczenie leków immunomodulacyjnych, poszukiwanie

nowych środków leczniczych z tej dziedziny jest przedmiotem prac najbardziej znaczących światowych ośrodków badawczych w dziedzinie badań nad nowym lekiem.

W ostatnich latach pojawiły się prace prowadzone w laboratoriach firmy Hoechst, opisujące wstępne, a następnie poszerzone badania substancji opisanej jako HWA-486 [8] (Leflunomid). Związek ten następnie na etapie badania profilu oddziaływań biologicznych jest obszernie prezentowany jako nowej generacji immunosupresor wykazujący szerokie spektrum działania obejmujące m.in. przypadki chorób spowodowane nadmierną odpowiedzią immunologiczną po zastosowaniu jako potencjalny preparat przeciwartretyczny. Jest to 4-trifluorometylofenyloamid kwasu 5-metyloizoksazolo-4-karboksylowego **6**. Jego aktywnym metabolitem jest związek **7** powstały po otwarciu pierścienia izoksazolowego.



6



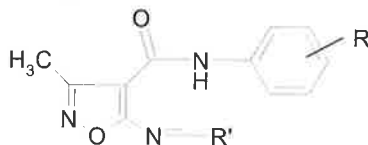
7

Bardzo ważnym elementem jest tutaj zachowanie aktywności, bowiem zarówno Leflunomid, jak i jego aktywny metabolit A771726B posiadają te same właściwości biologiczne. Niestety i w tym przypadku w wielu pracach dotyczących tego preparatu opisuje się wiele bardzo istotnych oddziaływań toksycznych.

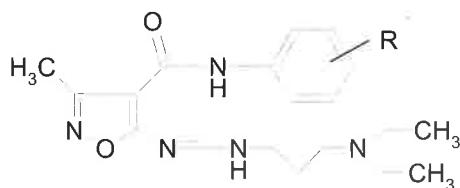
Poszukiwanie nowych immunomodulatorów jest więc ciągle ważnym i pilnym zadaniem w większości wiodących ośrodków prowadzących poszukiwania nowych leków.

W toku prac prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu otrzymaliśmy pochodne izoksazolu, wykazujące aktywność immunostymulującą wyższą od Lewamisolu oraz immunosupresory efektywniejsze od Cyklosporyny.

W toku tych prac otrzymano połączenia wśród których pochodne aminometinoiminowe podstawionych amidów badane wstępnie w testach na działanie immunomodulujące wykazały wysoką aktywność immunosupresyjną, czyli biegunowo odmienną od amidów posiadających wolną grupę aminową w położeniu 5.



Z przeprowadzonych badań biologicznych wynika, że po modyfikacji struktury wiodącej, otrzymano między innymi związek 8 o aktywności immunosupresyjnej wyższej niż Cyklosporyna (Cs-A).



8

Reakcja DTH (test łapy) u myszy uczulanych SRBC i potraktowanych i.p. (-3 i +24 godz.) badanymi preparatami

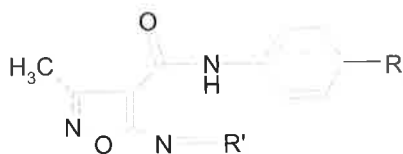
	Preparat (μg /mysz)	Jednostki	$\pm\text{SE}$	P Test studenta
Kontrola		11.39	1.10	
Cremophor		10.44	0.89	
CS-A	10 μg	7.70	0.49	<0.05
	100 μg *	5.47	1.20	<0.01
8	10 μg	3.24	1.03	<0.001
	100 μg	3.07	0.87	<0.001

Wyniki przedstawiono jako średnią $\pm\text{SE}$ z 6 myszy 129 Boy o.

*-Jedna mysz padła.

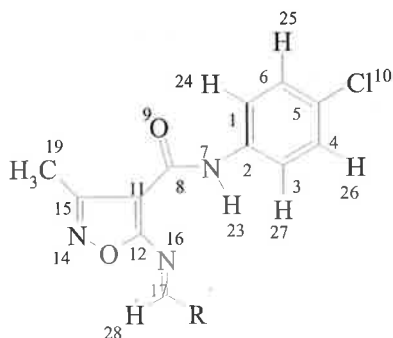
Związek ten wykazuje ponadto niezwykle niską toksyczność ostrą LD₅₀ 412.5 mg/kg co w grupie leków immunosupresyjnych jest zjawiskiem szczególnie cennym.

Badania reaktywności immunologicznej wykazały, że również inne amidy aromatyczne kwasu 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karboksylowego, podstawione w położeniu 5 podstawnikami aminometinowymi, posiadają interesujące oddziaływanie immunosupresyjne.



	R	R'		R	R'
9	Cl	HN O	15	Cl	-NHCH ₂ - 
10	OC ₂ H ₅	HN O	16	Cl	-NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
11	Cl	HN N-CH ₂ CH ₂ OH	17	Cl	-NHCH ₂ CH ₂ OH
12	OC ₂ H ₅	HN N-CH ₂ CH ₂ OH	18	Cl	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
13	Cl	HN N-CH ₃	19	Cl	-NHCH ₂ CH=CH ₂
14	Cl	-NH  CH ₃	20	Cl	-NHCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂

Połączone wyniki badań rentgenostrukturalnych [9] i biologicznych [10] pozwoliły na wykonanie modeli związków, które wyróżniły się oddziaływaniem biologicznym, a następnie przeprowadzenie studiów kwantowo – chemicznych. Do badań przeznaczyłem najbardziej zróżnicowane połączenia, mające podstawniki heterocykliczne 9-13, heteroaromatyczny 14, aromatyczny 15, hydroksyalkilowy 16, alkenyloalkilowy 19 oraz alkiloaminoalkilowy 20.



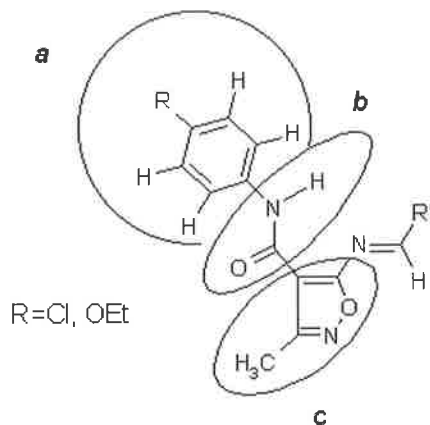
Atomy struktury ponumerowano kolejnymi cyframi od 1 do 28. Związek 10 posiada zamiast atomu chloru ugrupowanie etoksyłowe. Podstawniki R' pominąłem, ponieważ w toku eksperymentu okazało się, że nie one, ale ich wpływ na przedstawioną część struktury jest najlepiej uchwytany w badaniach kwantowo – chemicznych.

W celu umożliwienia wykonania tych obliczeń wprowadzono „współczynnik aktywności”, będący ilorazem aktywności immunologicznej roztworu badanego związku do aktywności rozpuszczalnika. Wartości te obliczono dla trzech przeprowadzonych eksperymentów biologicznych:

- Humoralnej odpowiedzi immunologicznej *in vitro*
- Humoralnej odpowiedzi immunologicznej *in vivo*
- Komórkowej odpowiedzi immunologicznej.

Znaleziono wyjątkową ilość zależności pomiędzy strukturą i aktywnością immunologiczną, zarówno w testach *in vitro* jak i *in vivo* w zakresie odpowiedzi humoralnej i komórkowej.

Główne części składowe badanych struktur można przedstawić za pomocą schematu:



- *a.* część hydrofobowa
- *b.* część wykazująca szczególne korelacje pomiędzy ładunkiem atomowym i aktywnością immunologiczną
- *c.* rdzeń 3-metyloizoksazolowy
- *R'* zmienne ugrupowania alkiloaminowe, aryloaminowe, aminoheterocykliczne

Ponadto stwierdzono, że orbitale HOMO są głównie zlokalizowane na pierścieniu fenylowym i ugrupowaniu amidowym, czyli obszarach mających silny wpływ na aktywność immunologiczną zarówno humoralną jak i komórkową [11].

Orbital LUMO obejmuje podstawniki *R'*, które mają mniejszy wpływ na aktywność, jednak ich obecność wpływa decydująco na ekspresję pozostałych części struktur badanych związków.

Literatura

1. D. Nathwani, M. J. Wood: "Review on the use of penicillins" 1993, *Drugs*, 45, 866.
2. J. A. Garcia-Rodriguez, J.L.M. Bellido, J.E.G. Sanchez: „Review of the evolution of the cephalosporins, and their classification by generation" 1995, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 5, 231.
3. A. H. Berks: "Review of approaches to the synthesis of key intermediates for 1 β methyl carbapems" 1996, *Tetrahedron*, 52, 331.
4. S. Biondi: "Overview of research into trinemis" 1996, *Recent Advances in the Chemistry of Anti-Infective Agents*, edited P.H. Bentley and P. J. O'Hanlon Royal Society of Chemistry. Cambridge 86.
5. D. H. Williams: "Review on the mechanism of glycopeptide binding to its target" 1996, *Nat. Prod. Rep.* 13, 469.
6. D. Niccolai, L. Tarsi, R. J. Thomas: „The renewed challenge of antibacterial chemotherapy" 1997, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2333.
7. R.R. Bartlett, M. Dimitrijevic, T. Mattar, T. Zieliński, T. Germann, E. Rüde, G. H. Hoenes, C. C. A. Küchle, H. -U. Schorlemmer, E. Bremer, A. Finnegan, R. Schleyerbach. *Agents and Actions* 1991, 1/2 32.
8. R. R. Bartlett. *Int. J. Immunopharmac.* 1988, 8, 199.
9. St. Ryng, Z. Machoń, Z. Wieczorek, M. Zimecki, T. Głowiak: "Synthesis and structure elucidation of 5-aminomethanimino-3-methyl-4-isoxazolecarboxylic acid phenylamides and their immunological activity" 1997, *Archiv. der Pharmazie - Pharm. Med. Chem.* 330 (11), 319-326.
10. St. Ryng and T. Głowiak: "The isoxazole heterocyclic system: Synthesis of the new model structure in the immunomodulating agents. *J. Chem. Crystalogr.* 1998, 28 (5), 373-378.
11. St. Ryng, M. Zimecki, A. Fedorowicz, A. Koll: "A Quantum Chemical study of the 5-Aminomethanimino-3-methylisoxazole-4-Carboxylic Acid Phenylamides - A New Lead Structure in the Immunosuppressing Agents" 1999, *Quant. Struct. - Act. Relat.* 18, 236-244.

Najczęstsze choroby układu oddechowego u dzieci i możliwości farmakoterapii

Wprowadzenie

Choroby układu oddechowego są najczęstszą przyczyną zgłaszania się dzieci do lekarza pierwszego kontaktu, absencji w szkole oraz generują największe koszty leczenia. Praktycznie nie ma osób, które w dzieciństwie nie chorowały na choroby układu oddechowego. Wiele dzieci choruje po kilka razy w roku na infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, a choroby alergiczne dróg oddechowych i astma oskrzelowa są najczęstszymi przewlekłymi chorobami wieku dziecięcego (1).

Wszystkie infekcje górnych dróg oddechowych: przeziębienie, zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie zatok przynosowych oraz zapalenie uszu są spowodowane w znakomitej większości wirusami (1). Infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych rozpoczynają się podobnie; od złego samopoczucia, słabego łaknienia, bólów mięśni i stawów, kataru, drapania w gardle i bólu gardła, suchego kaszlu oraz narastającej temperatury. W niektórych przypadkach pierwszym objawem mogą być wymioty, szczególnie u małych dzieci oraz gdy zakażenie jest spowodowane enterowirusami. W przypadku, kiedy na pierwszy plan nie wysuwają się objawy ze strony żadnego narządu mówimy o przeziębieniu albo ostrym nieżycie górnych dróg oddechowych, które zawsze jest spowodowane wirusami. Wymaga ono tylko leczenia objawowego, a celem tego leczenia jest zwalczanie gorączki, bólu, kaszlu, obrzęku błon śluzowych, upłynnianie trudnego do odkrztuszenia gęstego śluzu. Najpowszechniej stosowane leki przeciwgorączkowe u dzieci to paracetamol, ibuprofen i metamizol. W wieku niemowlęcym nie powinno się stosować leków obkurczających błonę ani leków przeciwhistaminowych. Prawidłowe nawodnienie dziecka, nawilżanie powietrza, fizjoterapia ułatwiają upłynnianie i usuwanie wydzieliny z nosa. U starszych dzieci można stosować leki obkurczające błonę śluzową w postaci preparatów doustnych zawierających pseudoefedrynę i leki przeciwhistaminowe lub miejscowe sympatykomimetyki. W pierwszej fazie infekcji stosuje się leki przeciwkaszlowe, z których najskuteczniejszy jest dextromorfan i butamirat. U starszych dzieci doraźnie zastosować można preparaty zawierające kodeinę. Szybko należy wprowadzić mukolityki, aby ułatwić odkrztuszanie i złagodzić uczucie suchości i drapania w gardle. Niepowikłany ostry nieżyt górnych dróg oddechowych trwa zwykle około tygodnia i ustępuje samoistnie. Należy unikać podawania zbyt wielu leków, które nie skracają ani nie łagodzą przebiegu choroby. Tak zwane profilaktyczne stosowanie antybiotyków jest

całkowicie nieuzasadnione.

Bardzo często wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych lokalizuje się i objawy dotyczą wtedy głównie jednego narządu jak gardło, zatoki przynosowe, uszy i krtani. Również zakażenia bakteryjne są wyraźniej zlokalizowane i zapalenie zwykle dotyczy jednego narządu.

Zapalenie gardła, angina

U dzieci bakteryjne zapalenie gardła jest według różnych źródeł w 15 do 40% spowodowane bakteriami, w pozostałych przypadkach pierwotnym źródłem choroby są wirusy. Obecność w początkowej fazie choroby nieżytu górnych dróg oddechowych, kataru, kaszlu przemawia za etiologią wirusową. Silny ból gardła, obecność czopów ropnych, adenopatia węzłów chłonnych szyjnych i nagła wysoka gorączka przemawia za etiologią bakteryjną. Szybkie testy diagnostyczne pozwalają na wykrycie paciorkowca beta hemolizującego, który jest jedną z najczęstszych przyczyn anginy.

Leczenie zapalenia gardła o etiologii wirusowej jest objawowe i polega na podawaniu leków przeciwgorączkowych i odkażających miejscowo. Leczenie antybiotykami powinno być zastrzeżone tylko dla zakażenia bakteryjnego. Antybiotyki są często nadużywane, a według wielu badań nie skracają one choroby ani nie zmniejszają ryzyka powikłań poza zakażeniem paciorkowcowym (2, 3). Jeżeli istnieje duże podejrzenie bakteryjnej etiologii zapalenia gardła i anginy, ze względu na zagrożenie gorączką reumatyczną i kłębkowym zapaleniem nerek, powinny być stosowane antybiotyki działające na paciorkowce beta hemolizujące – pochodne penicyliny, cefalosporyny. Leczenie powinno trwać 7-10 dni.

Zapalenie krtani

U małych dzieci światło krtani jest proporcjonalnie mniejsze od pozostałych dróg oddechowych, dlatego też wszelkie zwężenia tego światła mogą być groźne dla życia. Najczęstszą chorobą krtani u dzieci jest ostre zapalenie krtani. Ścisła klasyfikacja etiologiczna i anatomiczna nie istnieje i wyróżniane są różne postacie zapalenia krtani (1):

1. Zapalenie krtani rozlane – jest to choroba o etiologii najczęściej wirusowej, występująca w przebiegu nieżytu górnych dróg oddechowych i gardła. Objawami jest chrypka i szczekający kaszel. Leczenie jest objawowe: leki przeciwkaszlowe, mukolityki, leki przeciwgorączkowe.

2. Podgłośniowe zapalenie krtani jest również chorobą wirusową, jednak charakteryzuje się ono występowaniem obrzęku poniżej głośni, który może być przyczyną duszności wdechowej objawiającej się świstem krtaniowym i wydłużoną fazą wdechu. Leczenie jest również objawowe, jednak w przypadku nasilonej duszności dziecko wymaga hospitalizacji i podawania ogólnego glikosterydów. Niektórzy wyróżniają skurczowe zapalenie krtani, kiedy objawy skurczu dominują i często spowodowane są czynnikami alergicznymi.

3. Zapalenie nagłośni ma etiologię bakteryjną, najczęściej *Haemophilus influenzae*

Typu B, rzadziej paciorkowcem beta-hemolizującym. Jest chorobą o ciężkim przebiegu i w przypadku małych dzieci oraz ciężkiego przebiegu choroby konieczna jest hospitalizacja, gdyż istnieje ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu duszności. Leczenie polega na podawaniu dożylnie antybiotyków: cefalosporyn (ceftriakson, cefotaksym) i leczeniu przeciwzapalnym (kortykosterydy) i objawowym.

4. Włóknikowe lub błoniaste zapalenie krtani może być spowodowane również wirusami i bakteriami (paragrypy, RSV, Coxackie, *Hemophilus*, *Pneumococcus pneumoniae*). Dawniej nazwa krup zastrzeżona była dla błoniczego zapalenia krtani.

Zapalenie oskrzeli

Ostre zapalenie oskrzeli jest w istocie łagodną postacią odoskrzelowego zapalenia płuc. Jest ono najczęściej wywoływane przez wirusy. U młodszych dzieci przez wirusy RSV, paragrypy, adenowirusy, u starszych dzieci przez adenowirusy i wirusy grypy (1, 4). Dobry stan kliniczny i brak fenomenów osłuchowych wyklucza zapalenie płuc i nie wymaga leczenia antybiotykami. Leczenie wspomagające polega na podawaniu leków mukolitycznych i prawidłowym nawadnianiu chorego, a w przypadku komponenty skurczowej stosowania wziewnych beta-mimetyków. Przedłużanie się choroby oraz wysoka gorączka są wskazaniem do wykonania radiogramu klatki piersiowej. Odrzutowanie ropnej wydzieliny wskazuje na bakteryjną etiologię i pozwala na wprowadzenie antybiotykoterapii bez wykonywania radiogramu i badania mikrobiologicznego. Najczęściej stosowane są cefalosporyny drugiej generacji, pochodne penicyliny lub makrolity. Przedłużający się kaszel, stany podgorączkowe lub niewysoka gorączka obliguje do przeprowadzenia diagnostyki różnicowej w kierunku zakażenia mykoplazmą i chlamydiami oraz wprowadzenia leczenia makrolidami w przypadku potwierdzenia takiego zakażenia. Częstym powikłaniem po ostrym, szczególnie wirusowym zapaleniu oskrzeli jest zespół poinfekcyjnej nadreaktywności oskrzeli, szczególnie u atopików. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem suchego kaszlu oraz tendencją do skurczu oskrzeli utrzymującymi się przez wiele tygodni. Leczenie jest objawowe (mukolityki), w cięższych przypadkach można zastosować kortykosterydy wziewne.

Zapalenie płuc

Największa zachorowalność na zapalenia płuc występuje wśród niemowląt i małych dzieci. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie objawów (kaszel, duszność, sinica, osłuchowe objawy zapalenia płuc) oraz diagnostyki radiologicznej. Poza postawieniem rozpoznania duże trudności sprawia ustalenie etiologii oraz wdrożenie właściwego leczenia. Każdy rodzaj drobnoustrojów może być przyczyną zapalenia płuc u dzieci. Ocenia się, że posiewy oraz łatwo dostępne dla lekarza metody serologiczne pozwalają na ustalenie etiologii w około 1/3 przypadków i dlatego leczenie jest ustalane przede wszystkim empirycznie (na podstawie częstości etiologii w danej populacji) oraz na podstawie nasilenia objawów. Lekarz pierwszego kontaktu przeważnie nie ma możliwości ustalenia czy etiologia jest wirusowa czy bakteryjna. Na podstawie badań

epidemiologicznych ustalono, że u niemowląt etiologia bakteryjna odpowiedzialna jest za około 10% zapaleń płuc, pozostałe to wirusy; u małych dzieci (od 2 do 4 roku życia) pierwotną przyczyną w około 1/3 przypadków są wirusy, prawie 2/3 bakterie i w około 5% bakterie nietypowe. W grupie 5-9 lat odsetek etiologii wirusowych spada do około 20% natomiast odsetek zapaleń płuc spowodowanych bakteriami nietypowymi wzrasta do 30-40%, u dzieci powyżej 10 roku życia tendencja ta uwidacznia się jeszcze bardziej. Wirusy najczęściej odpowiedzialne za wystąpienie zapalenia płuc to wirusy RSV, grypy, paragrypy, adenowirusy. Najczęstsze bakterie to *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharalis*, *Staphylococcus aureus*, bakterie nietypowe to Chlamydie i *Mycoplasma pneumoniae* (1, 5). Obraz zapalenia płuc może być różnorodny ale zazwyczaj obserwuje się nagłe wystąpienie wysokiej gorączki, kaszlu i duszności. W badaniu fizykalnym pojawiają się fenomeny osłuchowe typowe dla zapalenia płuc: trzeszczenia i rżenia drobnobańkowe, występują zmiany w obrazie radiologicznym. Klinicznie odróżnienie zapalenia wirusowego od bakteryjnego jest bardzo trudne. Objawy zależą zarówno od wieku jak i etiologii. U małych dzieci charakterystyczna jest wysoka gorączka, nasilona duszność. Kaszel w początkowym okresie może być słabo zaznaczony, szczególnie u niemowląt. Bakteryjne zapalenie zaczyna się zwykle nagłą wysoką gorączką, produktywnym kaszlem i pogarszaniem się stanu dziecka. Starsze dzieci zgłaszają często bóle w klatce piersiowej. W obrazie radiologicznym obecne są zmiany płatowe (1). Zapalenie wirusowe poprzedzają zwykle zmiany nieżytowe górnych dróg oddechowych: suchy kaszel, katar, drapanie w gardle, stopniowo narastająca gorączka. Zmiany radiologiczne to najczęściej odoskrzelowe lub śródmiąższowe obustronne zmiany zapalne. Objawy nietypowego zapalenia płuc narastają stopniowo: przez wiele dni utrzymuje się suchy kaszel „stacatto”, niewielka gorączka, bóle przypominające bóle w trakcie grypy, złe samopoczucie.

W związku z tym, że bardzo rzadko można uzyskać informację, który drobnoustroj wywołał zapalenie płuc u danego pacjenta, leczenie jest zwykle empiryczne. Lekarz musi najpierw zdecydować czy leczenie antybiotykiem jest rzeczywiście konieczne. Bez potwierdzonej etiologii zakażenia bakteriami nietypowymi leczenie powinno być rozpoczynane pochodnymi penicyliny i cefalosporynami drugiej generacji (6, 7).

Ostre zapalenie ucha środkowego

Szacuje się, że około 90% dzieci przeżyło chociaż jeden epizod ostrego zapalenia ucha środkowego, a u około połowy z nich choroba występowała kilkakrotnie. W patogenezie ostrego zapalenia ucha środkowego odgrywa rolę wiele czynników, wśród których należy wymienić częste infekcje górnych dróg oddechowych, dysfunkcję trąbek słuchowych, przerost migdałków podniebiennych, alergię i predyspozycje genetyczne. Jest to choroba infekcyjna o etiologii wirusowej lub bakteryjnej, a w 90% przypadków spowodowana jest jednym szczepem bakteryjnym. Najczęściej jest to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catharalis*. U około 20% dzieci izolowano w początkowym okresie wirusy, które były jedynym czynnikiem sprawczym albo występowały równolegle z zakażeniem bakteryjnym. Najczęściej były to wirusy RSV, adenowirusy, wirusy grypy i paragrypy.

Wyróżnia się cztery fazy ostrego zapalenia ucha środkowego:

1. Faza przekrwienno-nieżytna – uczucie pełności w uchu, zachowany jest prawidłowy słuch.
2. Faza wysiękowa – cechuje się nasileniem bólu i występowanie zaburzenia słuchu.
3. Faza ropna – bardzo silny tętniący ból, często dochodzi do perforacji błony bębenkowej, złagodzenia bólu i obniżenia gorączki.
4. Faza gojenia.

Leczenie ostrego zapalenia ucha środkowego zależy od fazy zapalenia i od nasilenia objawów. W fazie nieżytowej stosuje się kompresy rozgrzewające, leki przeciwzapalne i dąży do udrożnienia trąbki słuchowej. W przypadku narastania objawów i wystąpienia fazy wysiękowej lub ropnej, wskazane jest podawanie antybiotyków. U dzieci przy znacznym nasileniu objawów ogólnych leczenie przeciwbakteryjne wdrażane jest bezpośrednio po postawieniu rozpoznania.

Należy udrażniać ujścia gardłowe trąbki słuchowej stosując krople do nosa z adrenomimetykami, preparaty wapnia, które mają działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe, działający przeciwzapalnie fenspiryd oraz w przypadku gęstej wydzieliny zalegającej w nosie – mukolityków.

Dobór antybiotyku pierwszego rzutu dokonywany jest empirycznie. Musi on mieć wysoką aktywność przeciwko najczęstszym patogenom: *Haemophilus influenzae* oraz *Moraxella catarrhalis* oraz mieć jak najlepszą biodostępność i penetrację do jamy ucha środkowego. Obecnie lekami pierwszego rzutu są antybiotyki penicylin z inhibitorem beta-laktamazy oraz cefalosporyny drugiej generacji, a w przypadku nietolerancji makrolidy. W fazie ropnej wskazane jest wykonanie paracentezy.

Choroby alergiczne, astma oskrzelowa

Alergia może być przyczyną objawów ze strony całego układu oddechowego, uszu i gardła. Najczęściej występuje w postaci alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, i astmy oskrzelowej. Ocenia się że na sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa choruje obecnie ponad 20% dzieci i występuje tendencja wzrostowa. Najczęstszą przyczyną tego schorzenia jest alergia na pyłki traw i drzew dająca objawy w postaci kataru, kichania i blokady przewodów nosowych. Uczulenie na antygeny kurzu, roztoczy, pleśni i naskórka zwierząt domowych może prowadzić do całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Potwierdzeniem alergicznego zapalenia błony śluzowej jest występowanie u pacjenta atopii (podwyższone IgE w surowicy), dodatnie testy alergiczne. Oprócz unikania w miarę możliwości kontaktu z alergenami w leczeniu stosuje się leki przeciwhistaminowe II generacji (astemizol, loratadyna, cettryzyna). Krótkotrwale w zaostrzeniu niedrożności nosa można podawać miejscowo leki obkurczające naczynia (xylometazolina). Skuteczne są również podawane miejscowo kromoglikan i nedokromil sodu oraz miejscowe kortykosterydy (flutikazon, beklometazon).

Astma oskrzelowa

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, a oskrzela, w których toczy się proces zapalny wykazują nadreaktywność na różne bodźce, które mogą powodować ich skurcz. Najczęściej są to zakażenia wirusowe, alergen, zanieczyszczenia powietrza (w tym dym tytoniowy), zimno, wysiłek fizyczny, duże emocje, leki.

Przez wiele lat uważano, że głównym mechanizmem patogenetycznym astmy oskrzelowej jest skurcz mięśniówki gładkiej nadreaktywnych oskrzeli. W latach osiemdziesiątych dwudziestego wieku zaczęto podkreślać, że proces zapalny jest przewlekły i jest obecny nawet w czasie międzynapadowym. To nowe podejście do patofizjologii astmy oskrzelowej determinuje podejście do terapii.

Proces zapalny w drogach oddechowych prowadzi do obrzęku śluzówki ze zniszczeniem nabłonka dróg oddechowych aż do błony podstawnej, hiperplazję komórek kubkowych wydzielających śluz oraz uszkodzenie komórek urzęsionych. Błona śluzowa nacieczona jest licznymi komórkami: eozynofilami i neutrofilami, które poprzez swoje mediatory podtrzymują proces zapalny.

Zmiana struktury nabłonka i jego zniszczenie jest głównym mechanizmem w patogenezie astmy i nadreaktywności oskrzeli. Za powstanie zmian zapalnych w przebiegu astmy oskrzelowej, podobnie jak w innych procesach alergicznych, odpowiadają złożone mechanizmy komórkowe, które przebiegają w kilku etapach. Pierwszy etap nazywany jest często etapem uczulenia. Antygen, który przedostaje się do układu oddechowego u osób z predyspozycją do atopii wywołuje humoralną odpowiedź immunologiczną polegającą na produkcji przeciwciał klasy IgE. Antygeny prezentowane przez komórki prezentujące antygen (makrofagi, komórki dendrytyczne) limfocytom pomocniczym Th powodują wydzielanie przez te limfocyty szeregu cytokin innych u osób z atopią i innych u osób bez atopii. U topików mówi się o fenotypie Th2 limfocytów pomocniczych, które po pobudzeniu produkują między innymi IL-4, IL-3, IL-5, czynnik wzrostu GM-SCF. Największe znaczenie ma IL-4, która umożliwia aktywację limfocytów B, ich proliferację i produkcję swoistych przeciwciał IgE. Przeciwciała te łączą się z receptorami ϵ powierzchni m.in. mastocytów, makrofagów i bazofilów. Jeżeli alergen ponownie znajdzie się w organizmie wiąże się on natychmiast z przeciwciałami IgE związanymi z mastocytami i bazofilami powodując ich aktywację i uwolnienie szeregu mediatorów. Mediatory te wywołują reakcję alergiczną. Astma oskrzelowa jest najczęstszą chorobą przewlekłą wieku dziecięcego. Częstotliwość jej występowania w Polsce i w Europie ocenia się na 5-10%. Na wzrost częstości występowania astmy oskrzelowej mają wpływ takie czynniki środowiskowe jak: zanieczyszczenia powietrza, dym papierosowy, nadmierna ekspozycja na alergen wewnątrzdomowy, dieta, infekcje oraz poprawa standardów życia. Ostatnie badania mówią, że jeśli czynniki te zadziałają pod koniec ciąży lub w pierwszych miesiącach życia to ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej oraz chorób z kręgu atopii jest większe.

W ostatnich badaniach epidemiologicznych wysunięto „hipotezę higieniczną” dotyczącą wzrostu częstości występowania astmy oskrzelowej u dzieci. (1) Wykazano, że

astma oskrzelowa rzadziej występuje u dzieci z rodzin o niskim statusie społeczno-ekonomicznym i z rodzin wielodzietnych. Być może wiąże się to z częstszym narażeniem na infekcje bakteryjne, które mają prawdopodobnie efekt protekcyjny w stosunku do występowania objawów alergii. Wirusy przeciwnie do bakterii zaostrzają przebieg astmy oskrzelowej. Wykazano, że na 100 niemowląt z zapaleniem oskrzelików wywołanych przez RSV, aż 32 miało astmę oskrzelową w wieku szkolnym, a 44% tych dzieci miało obciążający wywiad rodzinny. Interesujące obserwacje poczynił Kajosaari (9) badając dzieci, które w wieku od 2 do 6 m.ż. przebyły infekcje dróg oddechowych wywołane przez RSV. Niemowlęta te leczono objawowo lub steroidami wziewnymi przez okres 1 oraz 8 tygodni. Po dwóch latach obserwacji stwierdzono, że u dzieci leczonych objawowo w 37% rozwinęła się astma oskrzelowa. W grupach leczonych steroidami wziewnymi astma oskrzelowa rozwinęła się odpowiednio w 18% i 12%. Oznaczać to może, że steroidy wziewne modulują przebieg eozynofilowego zapalenia oskrzeli w przebiegu infekcji RSV zmniejszając ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej. Rozpoznanie astmy oskrzelowej wczesnodziecięcej jest trudne. Ograniczone są możliwości badań laboratoryjnych i spirometrycznych a rozpoznanie stawia się na podstawie podawanych w wywiadzie objawów. Duże podejrzenie astmy oskrzelowej istnieje kiedy w wywiadzie podawane są:

1. zapalenie oskrzelików w wywiadzie,
2. kaszel nocny, powysiłkowy,
3. napadowy skurcz oskrzeli bez cech infekcji,
4. napadowy skurcz oskrzeli po wysiłku, przy zmianie pogody,
5. ustąpienie kaszlu lub skurczu oskrzeli po lekach rozszerzających oskrzela,
6. sezonowy charakter zaostrzeń,
7. obciążający wywiad rodzinny (astma oskrzelowa u matki dziecka),
8. atopowe zapalenie skóry w wywiadzie,
9. obecność sIgE, dodatnie testy skórne,
10. wzrost IgE w przebiegu infekcji wirusowej.

U małych dzieci objawy astmy są najczęściej błędnie rozpoznawane jako zapalenie oskrzeli czy płuc. Wynika to z większej podatności błony śluzowej do obrzęku i zalegania śluzu. Są one zbyt często niepotrzebnie leczone antybiotykami, lekami wykrztuśnymi czy przeciwkaszlowymi. Inną przyczyną zbyt późnego rozpoznania astmy jest lęk jaki budzi to rozpoznanie zarówno u rodziców jaki u lekarzy opiekujących się dzieckiem. Podstawowymi lekami przeciwzapalnymi w astmie oskrzelowej są steroidy wziewne. Modyfikują one przebieg choroby, gdy są włączone odpowiednio wcześnie i stosowane przez odpowiednio długi okres czasu. Mimo wielu dyskusji, że nawet u dzieci do 3 r.ż steroidy wziewne są jedynym skutecznym lekiem przeciwzapalnym, zaleca się rozpoczęcie leczenia astmy od próbnego podawania kromonów przez okres min. 4-8 tygodni. Kromoglikany są jak dotąd lekami najbezpieczniejszymi w leczeniu astmy. Dopiero, jeśli leczenie takie jest nieskuteczne i nadal jest konieczność podawania β_2 -mimetyków częściej niż 3 x w tygodniu, należy zastosować steroidy wziewne.

W leczeniu astmy oskrzelowej stosuje się dwie grupy leków: stosowane przewlekłe oraz stosowane doraźnie. Preferowane są leki wziewne, gdyż można uzyskać duże stężenie w drogach oddechowych, przy nieznacznych działaniach ogólnoustrojowych. Najczęściej używane są inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem przez komorę przedłużającą, inhalatory proszkowe oraz nebulizatory. W tabelach 1 i 2 wymienione są leki stosowane w astmie oskrzelowej w zależności od jej ciężkości i wieku dziecka.

Tab. 1. Leczenie astmy oskrzelowej u dzieci poniżej czwartego roku życia

Stopień 1 Asthma lekka EPIZODYCZNA	Stopień 2 Asthma lekka ŁAGODNA	Stopień 3 Asthma lekka UMIARKOWANA	Stopień 4 Asthma lekka CIĘŻKA
<u>Leczenie p-zapalne</u>	<u>Leczenie p-zapalne</u>	<u>Leczenie p-zapalne</u>	<u>Leczenie p-zapalne</u>
Cromoglikan lub Nedocromil	Cromoglican lub Nedocromil	GKS wziewnie od 50-400µg/dobę	GKS wziewnie od 400-600µg/dobę
<u>Doraźnie</u> Berodual lub β-sympatykomimetyk doraźnie w trakcie incydentu skurczu oskrzeli	<u>Doraźnie</u> Krotkodziałający β-sympatykomimetyk wziewnie	w razie konieczności Teofilina o przedłużonym działaniu 10-15mg/kg U dzieci powyżej roku <u>Doraźnie</u> Krotkodziałający β-sympatykomimetyk wziewnie	Teofilina o przedłużonym działaniu 10-15mg/kg U dzieci powyżej roku <u>W rezerwie</u> GKS doustnie lub pozajelitowo <u>Doraźnie</u> Krotkodziałający β-sympatykomimetyk

Tab. 2. Leczenie astmy oskrzelowej u dzieci od roku życia

Stopień 1 Astma lekka EPIZODYCZNA	Stopień 2 Astma lekka ŁAGODNA	Stopień 3 Astma lekka UMIARKOWANA	Stopień 4 Astma lekka CIĘŻKA
<u>Leczenie p-zapalne</u>	<u>Leczenie p-zapalne</u>	<u>Leczenie p-zapalne</u>	<u>Leczenie p-zapalne</u>
Cromoglikan lub Nedocromil	Cromoglican lub Nedocromil	GKS wziewnie od 100-400µg/dobę	GKS wziewnie od 800-1000µg/dobę
<u>Doraźnie</u> Berodual lub β-sympatykomimetyk doraźnie w trakcie incydentu skurczu oskrzeli	GKS wziewnie 100-400µg/dobę <u>Doraźnie</u> Krotkodziałający β-sympatykomimetyk wziewnie	GKS wziewnie od 100-400µg/dobę w razie konieczności Teofilina o przedłużonym działaniu 10-15mg/kg Zwiększenie GKS do 400-800µg/dobę Długoodziałający β-sympatykomimetyk (Salmeterol) <u>Doraźnie</u> Krotkodziałający β-sympatykomimetyk wziewnie	Teofilina o przedłużonym działaniu 10-20 mg/kg Długoodziałający β-sympatykomimetyk W rezerwie GKS doustnie lub pozajelitowo <u>Doraźnie</u> Krotkodziałający β-sympatykomimetyk wziewnie

Literatura

1. Milanowski A. red. Choroby układu oddechowego. PZWL Warszawa 2000.
2. Del Mar C. Sore throats and antibiotics BMJ, 2000; 320: 130 – 131.
3. Tanz RR. Paciorkowcowe zapalenie gardła. Med. Prakt. Ped. 1999; 4: 55-62.
4. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection Arch Dis Child 1998; 79:225 - 230.
5. Woensel JBM. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children BMJ, 2003; 327: 36 – 40.
6. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of β -lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis.
7. McCracken GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. Ped. Inf. Dis. 2000; 19:924-928.
8. Postępowanie w astmie oskrzelowej u dzieci i młodzieży. Zalecenia NHLBI/WHO. Med. Prakt. Ped, 1999; 4: 7-28.
9. Kajosaari M, Syvänen P, Förars M, Juntunen-Backman K Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2000; 11:198-202.

Znaczenie farmakologii społecznej we współczesnej farmacji

Dynamiczny rozwój nauk chemicznych i farmaceutycznych na przełomie XIX i XX wieku spowodował zwiększenie liczby nowych leków. Ponadto pod koniec wieku XX, dzięki postępom medycyny, znacznie przedłużył się przeciętny wiek ludzi na Ziemi. Oba te czynniki przyczyniły się do konieczności zwrócenia większej uwagi na koszty leczenia, w tym głównie farmakoterapii. Z tego powodu światowe organizacje podejmują próby rzetelnej oceny zasobów medycznych oraz dostępu do leczenia w różnych krajach.

Zagadnienia te są przedmiotem zainteresowania międzynarodowych organizacji, oceniających efektywność procedur medycznych, np. Międzynarodowe Stowarzyszenie na Rzecz Oceny Technologii Medycznych (International Society of Technology Assessment in Health Care - ISTAHC). Powstał również projekt na zamówienie Komisji Europejskiej pod nazwą - Europejska Współpraca na Rzecz Oceny Interwencji Medycznych (European Collaboration for Assessment of Health Intervention- ECAHI). W Polsce utworzono Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia (CMJ). Zajmuje się ono uruchamianiem procedury tworzenia standardów praktyki medycznej i szerzeniem w środowisku lekarzy i farmaceutów rzetelnej wiedzy medycznej, opartej o najnowsze osiągnięcia naukowe.

Bardzo istotnym problemem społeczno-ekonomicznym jest nadużywanie leków. Z tego powodu obserwuje się wiele niekorzystnych zjawisk, w postaci zwiększonej liczby powikłań polekowych. Osobnym problemem stało się zwiększenie odsetka osób uzależnionych od różnych substancji. Do środków, które powodują uzależnienia należą: narkotyki, tytoń i alkohol, ale także niektóre leki, szczególnie z grupy psychotropowych. Skutki nadużywania szkodliwych dla zdrowia substancji są bardzo poważne dla jednostki oraz całego społeczeństwa. Dlatego rządy większości krajów podejmują zorganizowaną walkę z tym zjawiskiem.

Do czynników sprzyjających występowaniu uzależnień należą:

- predyspozycje psychiczne,
- łatwy dostęp do środków wywołujących uzależnienie,
- akceptacja społeczeństwa,
- moda i zachęta ze strony środowiska,
- długotrwała farmakoterapia.

Deklaracja Europejskiego Biura WHO w Kopenhadze z 1986 roku, określająca zakres produktów medycznych używanych samodzielnie, przedstawia jednoznacznie definicję samoleczenia: jest to „używanie leków przez konsumenta w leczeniu chorób lub objawów rozpoznanych samodzielnie”. Najbardziej niebezpieczne jest to zjawisko w odniesieniu do dzieci leczonych przez swoich rodziców.

Około 5% chorych jest przyjmowanych do szpitali z powodu zaburzeń wywołanych stosowaniem leków. Odsetek zatruc lekami stale zwiększa się, co rejestrują ośrodki toksykologiczne, wynosi on 50-60% ogólnej liczby zatruc. Z raportów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynika, że powikłania polekowe z powodu nadużywania leków są najczęściej spowodowane przez preparaty przeciwbakteryjne, psychotropowe oraz hormony (zwłaszcza doustne środki antykoncepcyjne). Natomiast przyczynę zatruc stanowi nadużywanie leków psychotropowych (15-25%), pochodnych kwasu barbiturowego (5-15%) i leków przeciwbólowych (3-9%). Wśród osób, które zmarły z powodów toksykologicznych zatrucia lekami stanowią 1-1,7%.

Należy jednak podkreślić, że dostęp do leków na świecie nie jest jednakowy. W krajach rozwiniętych większość obywateli jest objęta systemem ubezpieczeń medycznych i ma zagwarantowane podstawowe procedury medyczne. Natomiast ludność krajów biednych jest pozbawiona nawet najprostszych form leczenia. Określono listę leków tzw. podstawowych, które mają gwarantować ochronę medyczną, jednakże najbiedniejsze kraje nie są w stanie zapewnić swoim obywatelom nawet tych leków. Dlatego obserwuje się na świecie dwie tendencje. Z jednej strony w krajach bogatych duże nakłady finansowe są przeznaczone na wprowadzanie nowych leków, które mają zastosowanie np. w leczeniu rzadko występujących chorób, a z drugiej koncerny farmaceutyczne nie są zainteresowane badaniami substancji, które mogłyby być wykorzystane w leczeniu chorób tropikalnych. Zjawisko to ma swoje wytłumaczenie w kosztach ponoszonych na opracowanie i wprowadzenie na rynek nowego leku. Szacuje się, że od momentu powstania pomysłu na lek do jego rejestracji i wprowadzenia na rynek mija około 5 lat, a koszt badań i wszystkich procedur wynosi około 1 mld euro. W okresie objętym ochroną patentową producent stara się odzyskać jak największy odsetek poniesionych nakładów finansowych. Dlatego obecnie badania naukowe nad nowymi lekami mają kilka głównych kierunków, które oscylują wokół chorób nowotworowych, AIDS, padaczki, alergii i chorób serca.

Z powodu dużych wydatków poniesionych przez producentów na badania wprowadzenia leku na rynek, nowe preparaty lecznicze mają zwykle znacznie większą cenę niż te, dla których wygasła już ochrona patentowa i są produkowane jako „generyki”. W Polsce, jak również w większości krajów Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych, odsetek dostępnych leków generycznych wynosi od 1/3 do nawet 1/2 liczby wszystkich preparatów. Zjawisko to jest związane z większą ich dostępnością cenową dla ogółu społeczeństwa.

Na polskim rynku farmaceutyków dominują leki generyczne, których udział w ogólnej sprzedaży to 61% (czerwiec 2003 r.).

Leki patentowe stanowią prawie jedną trzecią rynku, lecz od kilku lat udział ten systematycznie się zwiększa.

Zasadniczą cechą różniącą leki generyczne od innowacyjnych jest ich cena.

Z analizy resortu gospodarki (wg cen obowiązujących od kwietnia 2002 roku) wynika, że różnica między średnią ceną 10 często stosowanych leków patentowych a generycznych wynosiła ponad 200%.

Koncerny farmaceutyczne wykorzystują do sprzedaży leków środki masowego przekazu. Niestety, oprócz niewątpliwych korzyści, związanych z informacją o lekach, reklamy mają wiele negatywnych skutków. Powodują wśród oglądających je osób przekonanie o konieczności leczenia, zwykle nie informują o niepożądanych działaniach leku i skutkach stosowania bez konsultacji z fachowym personelem, mimo lapidarnej informacji („małym drukiem”), do której obliguje Ustawa Farmaceutyczna. Praktyki te zmuszają środowisko akademickie do podejmowania apeli o rozwałę lub wręcz zakaz reklam leków. Niestety większość polskiego społeczeństwa, według danych ankietowych, nie ma nic przeciwko reklamom leków w mediach i chętnie je ogląda. Skutek jest taki, że Polacy zbyt często nadużywają leki.

Liczba opakowań wszystkich leków sprzedanych w Polsce w 1999 roku wynosiła 1,42 mld sztuk, co stanowiło 29 opakowań na 1 mieszkańca. Stawia nas to na drugiej po Francji, niechlubnej pozycji w Europie. Produkty bez recepty to 0,789 mld sztuk opakowań, czyli 31%. Dla porównania - w Niemczech - 35%, w Szwecji - 29%, w Wielkiej Brytanii - 19%, w Danii - 14%, w Hiszpanii - 6%. Świadczyć to może o dużym i ciągle zwiększającym się spożyciu leków.

Istnieją pewne narzędzia służące racjonalizacji wydatków na leki. Należą do nich listy leków refundowanych, ale przede wszystkim receptariusze szpitalne oraz listy negatywne leków.

Receptariuszami szpitalnymi nazywane są listy leków wykorzystywanych i zalecanych w szpitalach, opracowywane lokalnie przez Komitet Terapeutyczny, przy współudziale personelu medycznego. Powszechnie stosuje się je od wielu lat w USA, Kanadzie i Europie Zachodniej. Mają na celu racjonalizację farmakoterapii w szpitalach dla zwiększenia jej efektywności oraz zmniejszenia kosztów leczenia. W Polsce pierwszy receptariusz wprowadzono w 1993 roku w Szpitalu Wojewódzkim w Rzeszowie, dzięki staraniom profesora dr hab. Jacka Spławińskiego. Od tego czasu tego typu listy leków wprowadzono i funkcjonują w różnych szpitalach na terenie całego kraju.

Listami negatywnymi leków określa się spisy leków, co do których brak jest dowodów na skuteczność terapii lub o udowodnionej nieskuteczności.

Kolejny problem, który jest w kręgu zainteresowania farmakologii społecznej to niepożądane działania leków (ndl). Powstał na świecie system monitorowania niepożądanych działań leków, mający nie tylko funkcję informacyjną, ale również pomagający w podejmowaniu decyzji o ewentualnym wycofaniu preparatów.

Co roku na świecie notuje się około 200 000 opisów pojedynczych przypadków ndl.

Według danych z piśmiennictwa w Wielkiej Brytanii jest ponad 250 mln chorych, koszt ich leczenia wyniósł 466 milionów funtów (2004). Na 18 820 przypadków hospitalizacji powodem 1225 z nich były leki. W związku z tym zjawisko to ma oddźwięk nie tylko czysto medyczny, ale również społeczny i ekonomiczny.

Według analiz wykonanych w Stanach Zjednoczonych, przyczyną hospitalizacji

8,1% chorych w podeszłym wieku było wystąpienie działań niepożądanych leków, z czego 41,5% z nich można było uniknąć przez ostrożniejsze ich ordynowanie.

Najczęstszym powodem leczenia szpitalnego powikłań farmakoterapii były:

- kwas acetylosalicylowy,
- leki moczopędne,
- warfaryna,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Podobnie problem ten kształtuje się również w Polsce. Jednakże brak jest wiarygodnych naukowych opracowań. Dlatego tak ważne jest współdziałanie firm produkujących leki z lekarzami, farmakologami klinicznymi i innymi naukowcami. Istotne jest również rejestrowanie wszelkich, nawet z pozoru bagatelnych działań niepożądanych, występujących w czasie farmakoterapii. Zjawiskami tymi zajmują się Ośrodki Działań Niepożądanych Leków. W połowie lat 90-tych opracowano w Ministerstwie Zdrowia projekt ogólnopolskiego systemu monitorowania niepożądanych działań leków. System ten jest aktualnie tworzony. Ustawa Farmaceutyczna nakłada obowiązek monitorowania działań niepożądanych na lekarzy, farmaceutów oraz producentów farmaceutycznych. Firmy farmaceutyczne mają za zadanie zbieranie informacji od lekarzy i pacjentów, dotyczących działań niepożądanych leków, śledzenie doniesień naukowej prasy światowej oraz przekazywanie tych informacji do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

W roku 2005 Urząd ten otrzymał 338 raportów o działaniach niepożądanych, które wystąpiły u polskich pacjentów. Do leków które najczęściej powodowały niepożądane działania należały:

- chemioterapeutyki 91 raportów,
- leki stosowane w chorobach krążenia 43,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne. 31,
- środki kontrastowe- 16,
- środki znieczulające- 7.

Szacuje się, że liczba raportów powinna wynosić co najmniej 10 000 rocznie. Liczbę występujących niepożądanych działań leków można zmniejszyć poprzez racjonalną farmakoterapię z wykorzystaniem osiągnięć współczesnej wiedzy medycznej. W tym celu zastosowano na świecie system procedur medycznych. Są one opracowywane przez zespoły ekspertów z danej dziedziny i obejmują wszystkie działania terapeutyczne. Pozwala to na optymalizację leczenia.

Dzięki zastosowaniu systemu standardów postępowania terapeutycznego zmniejszono koszty leczenia.

Istotne jest również precyzyjne informowanie pacjenta o możliwości wystąpienia działań niepożądanych przez lekarza oraz na ulotce informacyjnej, dołączonej do leku. Informacje na temat obserwacji działań niepożądanych lekarze mogą przysyłać na zasadzie dobrowolności do Ośrodka, wypełniając odpowiednią kartę Doniesienia o Podejrzeniu Niepożądanego Działania Leku. Dane te są zbierane, segregowane i w razie

konieczności przesyłane do Międzynarodowego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych Leków - the Upsala Monitoring Centre WHO. Nie należy zapominać, że pod pojęciem działania niepożądanego należy rozumieć nie tylko objaw zagrażający zdrowiu i życiu chorego, ale również odczucie dyskomfortu fizycznego lub psychicznego.

Informacje na temat działań niepożądanych są dostępne w kwartalniku „Biuletyn Leków” oraz w periodyku Physician’s Desk References – międzynarodowej informacji o leku, wydawanej corocznie przez Medical Economics Company, dostępnej również w formie elektronicznej i internetowej (www.pdr.net).

Rola farmaceuty jest obecnie nie do przecenienia, gdyż jest on często jedyną fachową osobą, z którą spotyka się pacjent stosując samoleczenie i od jego wiedzy i zachowania wobec chorego zależy, w jaki sposób będzie przebiegała farmakoterapia. Farmaceuci biorą również czynny udział w systemie monitorowania niepożądanych działań leku oraz informowaniu chorych o potencjalnych korzyściach i ryzyku stosowania leków. Dlatego zagadnienia farmakologii społecznej są adresowane w dużej mierze do tego środowiska.

W związku z dużym rozwojem nauk farmaceutycznych i dość powszechnym stosowaniem leków powstała potrzeba naukowego podejścia do tego problemu. Farmakologia społeczna łączy wiedzę z różnych dziedzin, przede wszystkim farmakologii, socjologii, ekonomii. Niewiele jest, niestety, naukowych opracowań na ten temat, w postaci np. monografii. Prawdopodobnie przyczynę tego stanowi duża dynamika procesów ekonomiczno-społecznych i szeroki zakres zainteresowań farmakologii społecznej.

Piśmiennictwo u autorki

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego u chorych leczonych cytostatykami

Niemal wszystkie metody leczenia onkologicznego związane są ze znacznym ryzykiem wystąpienia powikłań. Rosnące wykorzystanie bardziej agresywnych metod leczenia (przykładowo leczenia skojarzonego, chemioterapii intensyfikowanej) zwiększa częstość objawów ubocznych, które są przyczyną znacznej chorobowości, a nawet umieralności. Stąd, tak ważne miejsce w terapii nowotworów zajmuje postępowanie wspomagające, którego celem jest zapobieganie oraz leczenie działań niepożądanych. Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty, zapalenia błon śluzowych jamy ustnej oraz biegunki należą do najczęściej występujących powikłań leczenia systemowego i radioterapii oraz objawów związanych z chorobą nowotworową.

Nudności i wymioty

Pomimo postępu, który dokonał się w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów (N i W) związanych z leczeniem onkologicznym, pozostają one najbardziej przykrym aspektem chemioterapii. Ustalanie wskazań i prowadzenie ewentualnej profilaktyki przeciwwymiotnej powinno mieć miejsce jeszcze przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego. Z reguły celem podawania leków przeciwwymiotnych jest nie dopuszczenie do wystąpienia N i W. Ogólne zasady profilaktyki N i W to: (1) indywidualny dobór premedykacji, (2) zabezpieczenie kontroli fazy ostrej celem uniknięcia wystąpienia wymiotów późnych i opornych, (3) dobór premedykacji w oparciu o ocenę schematu leczenia pod kątem jego emetogenności oraz uprzednich doświadczeń chorego podczas poprzednich cykli chemioterapii, oraz (4) kojarzenie leków przeciwwymiotnych według wskazań.

Częstość N i W oraz ich nasilenie zależy w pierwszym rzędzie od stosowanych cytostatyków, ale także od szeregu cech indywidualnych związanych z chorym (takich jak : wiek, płeć, choroba lokomocyjna i nadużywanie alkoholu w wywiadzie), stopnia kontroli N i W przy poprzednim cyklu leczenia i sposobu prowadzenia profilaktyki (rodzaj leku, dawka, droga podania).

Tab. 1. Leki cytoksyczne a ryzyko wystąpienie wymiotów (Koeller i wsp. 2002- Antiemetic Subcommittee of the HASCC 2006)

Stopień ryzyka wystąpienia N i W	C z ę s t o ś ć (%)	Lek / dawka
Wysoki	>90	Cisplatyna $\geq 50 \text{ mg/m}^2$, Cyklofosfamid $> 1500 \text{ mg/m}^2$, Dakarbazyna, Karmustyna $> 250 \text{ mg/m}^2$, Mechloreتامina, Streptozocyna.
Średni	30-90	Amifostyna $> 300 \text{ mg/m}^2$, Busulfan $> 4 \text{ mg}$, Cisplatyna $< 50 \text{ mg/m}^2$, Cyklofosfamid $\text{mg/m}^2 \leq 1500 \text{ mg/m}^2$, Cytarabina $> 1000 \text{ mg/m}^2$, Daktynomycyna, Daunorubicyna, Doksorubicyna, Epirubicyna, Heksametylmelamina, Idarubicyna, Ifosfamid, Interleukina 2 $> 12-15 \text{ mln j/m}^2$, Irynotekan, Lomustyna, Metotreksat $250-1000 \text{ mg/m}^2$, Mitoksantron $< 15 \text{ mg/m}^2$, Oksaliplatyna $> 75 \text{ mg/m}^2$, Prokarbazyna.
Niski	10-29	Amifostyna $\leq 300 \text{ mg/m}^2$, Cytarabina $100-200 \text{ mg/m}^2$, Docetaksel, Doksorubicyna liposomalna, Etopozyd, Fluorouracyl $< 1000 \text{ mg/m}^2$, Gemcytabina, Kapecytabina, Metotreksat $< 250 \text{ mg/m}^2$, Mitomycyna, Paklitaksel, Pemetreksed, Temozolomid, Topotekan.
Minimalny	< 10	Alemtuzumab, Asparaginaza, Bewacyzumab, Bleomycyna, Bortezonib, Busulfan (dawki standardowe), Cetuksymab, Chlorambucil (doustnie), Deksrazoksan, Erlotinib, Fludarabina, Gefitynib, Hydroksymocznik, Imatynib, Interferon, Kladrybina, Melfalan, Metotreksat $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, Pentostatyna, Riutuksymab, Tioguanina (doustnie), Trastuzumab, Winblastyna, Windezyna, Winkrystyna, Winorelbina.

Najbardziej emetogenny cytostatyk w programie wielolekowym wraz z udziałem innych leków determinują emetogenność programu. Czas wystąpienia N i W zależy od podawanych cytostatyków. U chorych, którzy otrzymują wlewy cisplatyny, dakarbazyny, doksorubicyny, N i W występują 1-2 godzin po podaniu leków. W przypadku karboplatyny i wysokich dawek cyklofosfamidu, N i W mogą być opóźnione o około 8-18 godzin i utrzymywać się w kolejnej dobie cyklu.

Wyróżnia się 5 typów wymiotów związanych z leczeniem cytostatykami:

- **Ostre** (występujące w ciągu 24 godzin po podaniu leków).
- **Opóźnione** (występujące po 24 godzinach po podaniu leków)
- **Antycypacyjne** (w konsekwencji nieskutecznej profilaktyki przeciwwymiotnej podczas poprzednich cykli leczenia)
- **Przelamujące** (występujące jak w fazie ostrej, pomimo odpowiedniej profilaktyki przeciwwymiotnej)
- **Oporne** (nasilone wymioty pomimo profilaktyki podczas poprzednich cykli)

Ostre (bezpośrednie) wymioty po chemioterapii mogą wystąpić już podczas podawania cytostatyków i utrzymywać się do 24 godzin po chemioterapii. Wywołane są przez pobudzenie receptorów Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN) i przewodu pokarmowego (PP). Bodźce z receptorów przesyłane są do ośrodka wymiotnego w mózdzku (ośrodek koordynujący). Ośrodek wyzwalający wymioty zlokalizowany jest w *area postrema* pnia mózgu- obszarze w którym znajdują się chemiowrażliwe receptory. W reakcji stymulującej N i W, przenoszona jest różnymi szlakami neuronalnymi, bierze udział szereg neuroprzekaźników między innymi: dopamina, serotonina, neurokinina -1, wazopresyna, opioidy i kanabinoidy. Dostępne leki przeciwwymiotne są antagonistami tylko niektórych z wymienionych receptorów, stąd wciąż w wielu przypadkach nie udaje się uzyskać pełnej kontroli tych dolegliwości.

Wymioty opóźnione występują po okresie dłuższym niż 24 godziny, zwykle po wlewach: cisplatyny w wysokich dawkach, karboplatyny, cyklofosfamid i doksorubicyny, gdy bodziec emetogeny jest silny i/lub faza ostra wymiotów była źle kontrolowana. N i W typu późnego mogą utrzymywać się przez nawet kilkanaście dni (zwykle około 3-5). Patomechanizm opóźnionych wymiotów jest nie w pełni zrozumiały. Prawdopodobnie dochodzi do pobudzenia innych receptorów (przykładowo: receptora neurokininowego 1). Możliwym mechanizmem biorącym udział w ich indukowaniu jest przejściowy obrzęk OUN oraz przedłużone działanie metabolitów cytostatyków na błonę śluzową przewodu pokarmowego.

Wymioty wyprzedzające występują jeszcze przed wlewem cytostatyków u chorych, u których faza ostra wymiotów była źle kontrolowana. Patomechanizm opiera się na odruchu warunkowym, a najskuteczniejszą formą leczenia jest psychoterapia oraz stosowanie leków uspokajających.

Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej leków przeciwwymiotnych należą:

- Antagoniści receptora serotoninowego (SA)
- Kortykosteroidy
- Metoklopramid
- Fenotiazyny
- Benzodiazepiny
- Antagoniści receptora kininowego

Antagoniści receptora serotoninowego (SA) (ondansetron, granisetron, tropisetron i palonosetron) mają najwyższą aktywność w zapobieganiu N i W bezpośrednich (fazy ostrej). Wszystkie wymienione preparaty mają podobny profil toksyczności i, poza palonosetronem, zbliżoną skuteczność. Ten ostatni preparat należący do SA ma znacząco wyższe powinowactwo do receptora 5HT₃, dłuższy okres półtrwania, a w konsekwencji wykazuje aktywność także w stosunku do N i W typu późnego. Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem SA należą bóle głowy, zaparcia oraz przemijające podwyższenie aktywności prób wątrobowych. Pełną kontrolę N i W uzyskuje około 30-50% chorych leczonych cisplatyną i około 70% chorych otrzymujących w ramach chemioterapii inne cytostatyki. SA występują w postaciach doustnych i pozajelitowych. Według zaleceń (przykładowo: *American Society of Clinical Oncology*), SA powinny być podawane w jednorazowej dawce, jeśli to możliwe drogą doustną. SA znajdują zastosowanie w zapobieganiu wystąpienia wymiotów ostrych u chorych leczonych schematami chemioterapii o wysokiej i średniej emetogenności. Kojarzenie SA z kortykosteroidami i aprepitantem zwiększa ich skuteczność.

Kortykosteroidy stanowią grupę leków przeciwwymiotnych o znaczącej skuteczności i korzystnym współczynnikiem terapeutycznym. Co nie bez znaczenia są tanie, a ich działania niepożądane, ponieważ okres podawania steroidów jest krótki, występują stosunkowo rzadko. Kortykosteroidy stosowane są w zwalczaniu N i W typu późnego oraz w skojarzeniu z SA- w leczeniu N i W fazy ostrej. W zasadzie każdy kortykosteroid może być podawany w profilaktyce przeciwwymiotnej. Jednak najwięcej dowodów z badań kontrolowanych dostarczyło stosowanie deksametazonu.

Metoklopramid jest lekiem przeciwwymiotnym mniej skutecznym w przypadku chemioterapii o bardzo wysokim i wysokim potencjale emetogennym. Preparat ten ma również gorszy profil bezpieczeństwa niż SA. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych związanych z podawaniem metoklopramidu należą reakcje dystoniczne, akatyzyja, pobudzenie i depresja. Ich częstość jest wyższa u chorych młodych. Zwykle zalecany jest w premedykacji chorych leczonych chemioterapią o średniej lub niskiej emetogenności.

Jeśli istnieją wskazania, leki przeciwwymiotne powinny być stosowane w skojarzeniu. Zwykle podawane są około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Droga podawania leków nie ma wpływu na ich skuteczność. Stąd zaleca się stosowanie postaci doustnych.

Profilaktyka przeciwwymiotna

Skuteczna kontrola ostrej fazy wymiotów wywołanych podaniem cytostatyków, zmniejsza ryzyko wystąpienia wymiotów opóźnionych, opornych oraz antycypacyjnych. Dlatego niezwykle ważny jest odpowiedni dobór leków zabezpieczający przed wystąpieniem N i W ostrych.

Zalecanym schematem profilaktyki u chorych poddanych leczeniu schematem chemioterapii o wysokiej emetogenności jest skojarzenie antagonisty receptora serotoninowego z kortykosteroidem i ewentualnie aprepitantem (obecnie w Polsce niedostępnym) i/lub innym lekiem (np. ondasetron w dniu 1+ deksametazon w dniu 1-4 + /- aprepitant w dniu 1-3+/- benzodiazepina). U chorych leczonych chemioterapią o średniej emetogenności zaleca się podawanie antagonisty receptora serotoninowego z kortykosteroidem lub antagonisty receptora dopaminowego (np. ondasetron w dniu 1 deksametazon + metoklopramid). Dopuszcza się stosowanie aprepitantu u chorych leczonych skojarzeniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu. Premedykacja u chorych leczonych schematami o niskiej lub minimalnej emetogenności może obejmować podanie pojedynczej dawki deksametozanu lub metoklopramidu. Racjonalnym podejściem jest odstąpienie od stosowania leków przeciwwymiotnych, u chorych dobrze tolerujących leczenie cytostatykami.

Zapobieganie wymiotom przełamującym bywa wyzwaniem dla onkologa. U chorych nie leczonych antagonistami receptora serotoninowego można stosować preparat z tej grupy przed kolejnym cyklem chemioterapii i rozpocząć premedykację deksametazonem i/lub lekami sedatywnymi 24 godziny przed podaniem cytostatyków. Jeśli N i W przełamujące związane były z podaniem cisplatyny dopuszcza się wydłużenie wlewu tego cytostatyku do 6 godzin. Można także podać antagonistę receptora dopaminowego natychmiast po rozpoczęciu infuzji cytostatyków. U chorych, u których wystąpiły N i W opóźnione należy w pierwszym rzędzie skorygować premedykację w fazie ostrej. Jeśli nie stosowano wcześniej kortykosteroidu, należy podawać go przez okres 4 dni od chemioterapii. Preparatami o dużej skuteczności w zwalczaniu późnych N i W jest palonosetron i aprepitant.

Wymienione podstawowe leki stosowane w profilaktyce i leczeniu N i W (przykładowo: SA, kortykosteroidy) nie mają zastosowania w leczeniu wymiotów wyprzedzających.

Zapalenia błon śluzowych jamy ustnej i gardła

Częstym powikłaniem chemioterapii i radioterapii jest zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i gardła. Ryzyko odczynów zapalnych błon śluzowych rośnie u chorych leczonych metodą skojarzoną zwłaszcza w przypadku stosowania jednoczesowej chemioradioterapii u chorych leczonych z powodu nowotworów płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi. Uszkodzenie błon śluzowych i współistnienie neutropenii podwyższa ryzyko zakażeń systemowych (najczęściej grzybiczych). To powikłanie bywa niezwykle uciążliwe dla chorych ponieważ upośledza zdolność przyjmowania pokarmów, może być przyczyną często bardzo nasilonych dolegliwości bólowych, zaburzeń snu i mowy, a w konsekwencji pogarsza komfort życia pacjentów. Upośledzenie stanu odżywienia chorych może prowadzić do wtórnych powikłań: zespołu wyniszczenia i nierzadko nasilonych zaburzeń wodno-elektrolitowych.

Częstość występowania zapalenia błon śluzowych zależy zarówno od stosowanych cytostatyków, sposobu ich podania, jak i indywidualnych cech chorego. Podczas

chemioterapii jako jedynej metodzie leczenia onkologicznego, spodziewana częstość zespołu błon śluzowych wynosi 40-50%, radioterapia i chemioradioterapia (szczególnie w regionie głowy i szyi) podnosi ją, do odpowiednio, 60% i 80%. Nasilenie odczynów zapalnych zależy, poza czynnikami osobniczymi, od sposobu frakcjonowania dawki, napromienionej okolicy oraz napromienianej objętości. Do cytostatyków najczęściej wywołujących zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i gardła należą: 5-Fluorouracyl (5-FU) zwłaszcza gdy podawany był w wydłużonych wlewach, metotreksat, rzadziej etopozyd. Powikłanie to częściej występuje u chorych młodych, palaczy tytoniu, osób nadużywających alkoholu, chorych wyniszczonych, ze złym stanem odżywienia który upośledza regenerację śluzówek, z chorobami przyzębia.

Radioterapia oraz chemioterapia hamują wzrost komórek w warstwie podstawnej błon śluzowych dróg oddechowych oraz przewodu pokarmowego, zaburzając prawidłową odnowę komórek, które fizjologicznie ulegają szybkiemu złuszczeniu. Współczynnik utraty przewyższa wtedy współczynnik odnowy. Poza standardowymi zaleceniami dotyczącymi przestrzegania zasad higieny jamy ustnej, nie palenie tytoniu i nie używanie alkoholu, nie istnieją skuteczne metody profilaktyki zapalenia jamy ustnej. Leczenie chorób przyzębia powinno być standardowym postępowaniem przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. W praktyce, uzyskanie sanacji jamy ustnej u znacznej części chorych jest wymaganiem nieosiągalnym.

Leczenie zapalenia błon śluzowych jest postępowaniem objawowym, opartym na korekcie zaburzeń wodno-elektrolitowych, zapewnieniu alimentacji, w razie potrzeby pozajelitowej, leczeniu przeciwbólowym i zapobieganiu powikłaniom infekcyjnym, w pierwszym rzędzie systemowej infekcji grzybiczej, a w przypadku zapalenia błon śluzowych o znacznym nasileniu i współistniejącej neutropenii- sepsie. Niezwykle ważne jest wczesne rozpoczęcie leczenia przeciwgrzybiczego. Rutynowo stosowane są preparaty systemowe (np. flukonazol, ketokonazol w postaci doustnej), często również podaje się leki przeciwgrzybicze miejscowo (np. nystatyna w zawiesinie lub w mieszankach do pędzlowania jamy ustnej).

Wielokrotnie podejmowano próby profilaktyki odczynów zapalnych ze strony błon śluzowych. Jak dotąd nie udało się wykazać w doświadczeniach randomizowanych przydatności takich preparatów jak: sukralfat, prostoglandyny, antyoksydanty, hematopoetyczne czynniki wzrostu, czy amifostyna. Pomimo braku wiarygodnych dowodów metodą zapobiegania zapaleniu błon śluzowych zalecaną przez *Multinational Association of Supportive Care* jest krioterapia. Wśród nowych leków duże zainteresowanie budzi wykorzystanie nowych leków takich jak Palifermin.

Palifermin (Kepivance) jest rekombinowaną postacią ludzkiego czynnika wzrostu dla keratynocytów (ang. *keratinocyte growth factor- KGF*), który pobudza proliferację, różnicowanie oraz migrację komórek nabłonka wyściełającego jamę ustną i gardło, okolice szczególnie narażone na uszkodzenia w wyniku stosowania różnych metod leczenia przeciwnowotworowego. Jest to pierwszy preparat zarejestrowany przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration- FDA*) obniżający częstość występowania i czas trwania nasilonego zapalenia błon śluzowych u chorych na nowotwory hematologiczne, leczonych miętoksyczną chemioterapią wymagającą przeszczepienia komórek hematopoetycznych. Dotychczas prowadzone

badania oceniające wartość paliferminu prowadzone były wśród chorych z rozpoznaniem nowotworów układu krwiotwórczego i tylko jedną próbę kliniczną prowadzono w grupie chorych na nowotwór lityraka jelita grubego. Ponieważ palifermin jest nabłonkowym czynnikiem wzrostu, a niektóre guzy nabłonkowe mogą wykazywać ekspresję KGF, istnieje ryzyko, że podawanie preparatu może stymulować wzrost guza, albo pośrednio wpływać na działanie cytostatyków, a w konsekwencji wyniki leczenia.

Niedawno ukazały się wyniki badania oceniającego działanie paliferminu u chorych na raka jelita grubego leczonych chemioterapią opartą o 5-fluorouracyl (5-FU). Pomimo wprowadzenia nowych, bardziej aktywnych cytostatyków do leczenia raka jelita grubego (np. irynotekanu, oksaliplatyny). 5-FU pozostał składnikiem programów wielolekowych. Najczęściej występujące działania niepożądane związane z 5-FU to: zapalenie błon śluzowych jamy ustnej oraz biegunka. Sześćdziesięciu czterech chorych zrandomizowano do grupy otrzymującej palifermin 40 µg/kg przez 3 kolejne dni przed każdym cyklem chemioterapii lub otrzymującej placebo. Wśród chorych leczonych paliferminem (n=36), częstość zapalenia błon śluzowych w stopniu 2 i wyższych, w porównaniu do grupy placebo była niższa (29% wobec 61% w cyklu 1 i 11% wobec 47% w cyklu 2). W grupie placebo, znacząco częściej obniżano dawki 5-FU w drugim cyklu leczenia (31% wobec 14%). Nie wykazano wpływu stosowania paliferminu na częstość biegunek, ani na czas przeżycia ogólnego. Ta ostatnia obserwacja jest ważna dla dalszych badań z udziałem paliferminu w leczeniu guzów litych, ponieważ nie potwierdza obaw dotyczących potencjalnej stymulacji wzrostu guza przez palifermin. Leczenie było dobrze tolerowane. Nie wydaje się, aby to jedno badanie doprowadziło do szerokiego stosowania paliferminu w praktyce klinicznej, z powodu niewielkiej liczebności próby, dostępności innych tańszych metod zapobiegania zapaleniu błon śluzowych przykładowo krioterapii i wreszcie znacznych kosztów leczenia.

Biegunki

Biegunki stanowią częste powikłanie u chorych na nowotwory, związane zarówno z leczeniem onkologicznym (chemioterapia, radioterapia, powikłania zabiegów chirurgicznych), jak i nowotworem. W ich konsekwencji może dojść do powikłań wtórnych: odwodnienia, zaburzeń wodno-elektrolitowych, zakażeń bakteryjnych i grzybiczych, upośledzenia odżywiania. Stąd konieczność wczesnego, intensywnego leczenia. U chorych na nowotwory mogą występować również biegunki związane z leczeniem antybiotykami oraz uszkodzeniem jelit w skutek minimalnej podaży pokarmów drogą doustną, zakażeń, a także choroby nowotworowej (przykładowo biegunki w przebiegu rakowiaka).

Patomechanizm uszkodzenia błony śluzowej jelit jest podobny jak w przypadku zapalenia błon śluzowych jamy ustnej. Może dojść do powstania nadżerek i owrzodzeń, czemu towarzyszą objawy krwawienia z przewodu pokarmowego. Odmienną kategorię stanowią biegunki indukowane irynotekaniem lub rzadziej topotekaniem, wywołane aktywacją układu przywspółczulnego (ostry zespół cholinergiczny). Objawy zespołu, w postaci skurczowego bólu brzucha, zaczerwienienia twarzy, łzawienia oraz potliwości mogą wystąpić już podczas podawania leku. Skuteczną metodą profilaktyki jest

podawanie atropiny przed wlewem cytostatyku. Po leczeniu irynotekaniem mogą również występować biegunki opóźnione- najczęściej około 5 dni po chemioterapii. W ich leczeniu zaleca się stosowanie loperamidu. Zasady leczenia biegunek u chorych na nowotwory są takie same jak biegunek o innej etiologii. W tej grupie pacjentów należy jednak zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażeń systemowych związanych ze współistnieniem neutropenii, zapewnienie właściwej alimentacji, nawodnienie, korektę zaburzeń elektrolitowych. Wskazaniem do antybiotykoterapii jest potwierdzone badaniem mikrobiologicznym zakażenie przewodu pokarmowego lub gorączka neutropeniczna. W tym przypadku także należy podjąć próbę identyfikacji patogenu, jednak empiryczne leczenie antybiotykami rozpoczyna się natychmiast, nie czekając na wynik posiewu.

Poza modyfikacją dawek cytostatyków podczas kolejnych cykli chemioterapii (która budzi obawy potencjalnego zmniejszenia skuteczności leczenia) i profilaktycznym nawadnianiu chorych leczonych 5-fluorouracyłem, w przypadku wystąpienia nasilonych biegunek podczas poprzednich cykli leczenia, nie znane są metody zapobiegania temu powikłaniu.

Piśmiennictwo

1. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4472-4478.
2. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004; 64: 777-797.
3. Feyer P, Maranzano E, Molasiotis A i wsp. Radiotherapy-induced nausea and vomiting: antiemetic guideline. *Supp Care Cancer* 005; 13: 122-128.
4. Roila F, Herrstedt J, Hesketh PJ. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20-28.
5. Grunberg SM, Koeller JM. Plonasetron: a unique 5-HT₃ receptor for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Exp Opin Pharmacother* 2003; 4: 2297-2303.
6. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ i wsp. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: an update. *Supp Care Cancer* 2005; 13:80-84.
7. Ioannidis JPA, Hesketh PJ, Lau J. Contributions of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3409-3422.
8. Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J i wsp. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Supp Care Cancer* 2005; 13: 85-96.
9. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR i wsp. American Society of Clinical Oncology Guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947.
10. Roila F, Fatigoni S, Ciccarese G. Daily challenges in oncology practice. What do we need to know about antiemetics? *Ann Oncol* 2006; 17: 90-94.

Optymalizacja terapii lekami kardiologicznymi stosowanymi w praktyce onkologicznej

Skuteczność i bezpieczeństwo są głównymi celami farmakoterapii. Indywidualne różnice w odpowiedzi na zastosowaną standardową dawkę leku są jednym z podstawowych problemów w codziennej praktyce klinicznej. Mogą one prowadzić do nieskuteczności zastosowanego leczenia lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zarówno dotyczących indywidualnego chorego jak i subpopulacji chorych (12,14,28,23,25,29).

Współcześnie przeprowadzone badania wykazały, że 1 na 15 (6,7%) hospitalizacji jest związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, a 1 na 300 (0,3%) zdarzeń niepożądanych kończy się śmiercią pomimo tego, że leki były stosowane prawidłowo i we właściwych dawkach (33).

Wiele czynników wpływa na zróżnicowaną odpowiedź organizmu chorego na zastosowane leki (9,20). Należą do nich:

- wiek, rasa, płeć,
- interakcje z równocześnie zastosowanymi lekami,
- schorzenia współistniejące, w szczególności niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Na podstawie coraz liczniejszych faktów można obecnie stwierdzić, że genetycznie uwarunkowane predyspozycje są istotnym czynnikiem, a w niektórych sytuacjach nawet dominującym, mającym wpływ na różnorodność odpowiedzi organizmu chorego na zastosowany lek (23,27,28).

Wymienione powyżej czynniki mogą zmieniać stopień reakcji organizmu chorego na lek na różnym poziomie, poprzez wpływ na:

- stężenie leku lub jego metabolitu w miejscu docelowego działania (farmakokinetyka),
- odpowiedź miejsca docelowego działania leku (farmakodynamika),
- aktywność i czułość docelowych systemów regulujących, co może w konsekwencji prowadzić do działań antagonistycznych lub nasilenia działania leku,
- aktywność innych układów i narządów.

Zarówno więc parametry farmakokinetyczne jak i odpowiedź farmakodynamiczna

organizmu ulegają zmianom w zależności od indywidualnych różnic uwarunkowanych genetycznie.

Biorąc pod uwagę wpływ uwarunkowań genetycznych na parametry farmakokinetyczne najistotniejsze są genetycznie uwarunkowane różnice w aktywności enzymów zaangażowanych w procesy metaboliczne (zmiany w klirensie metabolicznym), natomiast różnice w farmakodynamice zależą od genetycznie uwarunkowanych zmian w strukturze receptorów, kanałów jonowych i białek transportowych (27,28). Wykazano również wpływ genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu na procesy wchłaniania, dystrybucji i wydalania leków.

W wyniku ekspresji genu oporności wielolekowej (ABCB1- ATP-binding cassette subfamily B, member 1), dawniej nazywanego MDR1 (multi drug resistance 1) powstaje białko P-glikoproteina (P-gp), należące do grupy kasetowych transporterów wiążących ATP, które jest źródłem energii umożliwiającej transport substancji przez błony komórkowe.

P-gp bierze udział w transporcie aktywnym leków i ksenobiotyków z komórek, zapobiegając ich gromadzeniu. System transportowy z udziałem P-gp obecny jest w błonach komórek nabłonka jelit (udział w procesie wchłaniania), nerek, wątroby (udział w procesie wydalania) i śródbłonka mózgu (udział w transporcie leków do OUN). Lekami stosowanymi w kardiologii, na których skuteczność działania ma wpływ aktywność P-gp należą: digoksyna, chinidyna, celiprolol, talindolol, werapamil, atorwastatyna, lowastatyna, klopidogrel (5,18).

Jednakże jedną z głównych przyczyn indywidualnych reakcji organizmów na zastosowaną terapię jest genetycznie uwarunkowana różnorodność metabolizmu leków, a mówiąc bardziej precyzyjnie genetycznie uwarunkowany polimorfizm aktywności enzymów zaangażowanych w biotransformację. Jak do tej pory, u ludzi, zidentyfikowano wiele polimorficznych enzymów, biorących udział w biotransformacji leków, których aktywność jest genetycznie uwarunkowana. Należą do nich izoenzymy cytochromu P450, N-acetylotransferaza, dehydrogenaza glukozy-6 fosforanu, transferaza S-glutationu, dehydrogenaza alkoholowa. Informacja zawarta w genomach dla tych enzymów kodowana jest przez różne allele, które zawierają dane o zróżnicowaniu ich metabolicznej aktywności (27). Duża liczba niepożądanych działań leków jak i nieskutecznych terapii jest więc prawdopodobnie ściśle uzależniona od genetycznie uwarunkowanych różnic w reakcji organizmu chorego na zastosowany lek.

Genetycznie warunkowany różny stopień aktywności enzymów biorących udział w metabolizmie może wynikać z mutacji punktowych w alelu, i/lub delecji i insercji, całkowitej delecji genu, duplikacji lub multiplikacji jednego lub obu alleli odpowiedzialnych za ekspresję genu (12).

Zdefiniowanie genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu metabolizmu leków pozwoliło na wyróżnienie trzech fenotypowo/genotypowo odmiennych subpopulacji (13):

- ekstensywnych metabolizerów (EM), których enzymy charakteryzuje prawidłowa aktywność metaboliczna (wild type). Osoby należące do tej populacji dobrze reagują na zastosowany lek.

- słabych metabolizerów (PM), u których aktywność metaboliczna enzymów zaangażowanych w biotransformację jest słaba. U osób należących do tej subpopulacji, przy stosowaniu stałych, standardowych dawek leków istnieje potencjalnie duże ryzyko wystąpienia działań toksycznych leku, związane prawdopodobnie z obecnością dużych stężeń leku w osoczu.

- ultra szybkich metabolizerów (UEM), o bardzo dużej aktywności metabolicznej enzymów i szybkiej biotransformacji leków. U osób należących do tej subpopulacji istnieje duże ryzyko braku skuteczności farmakoterapii, pomimo stosowania stałych standardowych dawek leków. Brak skuteczności terapeutycznej związany jest prawdopodobnie z małymi stężeniami leku w osoczu.

Niektórzy autorzy wymieniają w swoich publikacjach grupę tzw. pośrednich metabolizerów (IM). Osoby należące do tej subpopulacji charakteryzuje zmniejszona aktywność metaboliczna enzymów ale nie zahamowanie, co może być związane z niewielkiego stopnia upośledzeniem metabolizmu leków i nasileniem ich działania.

Cytochrom P450 (CYP) jest rodziną podobnych, polimorficznych izoenzymów biorących udział w metabolizmie, na drodze utleniania, większości leków. U człowieka, jak do tej pory, rozpoznano 57 genów CYP i 33 pseudogenów, tworzących 18 rodzin i 42 podrodziny. Za metabolizm leków odpowiedzialne są głównie rodziny CYP1, CYP2 CYP3 (26).

W piśmiennictwie najszerzej opisano genetycznie uwarunkowany polimorfizm dla czterech izozymów cytochromu P450: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6. Są one zaangażowane w metabolizm więcej niż 40% aktualnie stosowanych leków (12,13,19,23,26).

Wiele leków znajdujących zastosowanie w kardiologii podlega genetycznie uwarunkowanemu metabolizmowi z udziałem izoenzymów cytochromu P450. Większość z nich ulega biotransformacji z udziałem izoenzymu CYP2D6 (3,13,23).

Locus dla izoenzymu **CYP2D6** zidentyfikowano na długim ramieniu chromosomu 22. Izoenzym ten stanowi zaledwie 2,6 % ogólnej wątrobowej puli izoenzymów CYP450, niemniej zaangażowany jest w biotransformację co najmniej 100 powszechnie stosowanych leków. Jak do tej pory zidentyfikowano w populacji europejskiej 48 mutacji i 53 alleli CYP2D6. Prawidłowy, niezmutowany allel nazywany wild type CYP2D*1, odpowiedzialny jest za normalne tempo metabolizmu leków. Zmutowane allele powodują brak aktywności enzymatycznej (CYP2D6*3, CYP2D6*4 i CYP2D6*5), zmniejszoną (CYP2D6*10A, CYP2D*10B, CYP2D6*10C) lub zwiększoną (CYP2D6*XN) aktywność enzymów metabolizujących (3,8,12,17,20,26,28,33,35).

W przybliżeniu 5-10% populacji rasy kaukaskiej i 1-2% populacji rasy żółtej należy do słabych metabolizerów CYP2D6, a 1-10% do ultraszybkich metabolizerów (20,24).

Z klinicznego punktu widzenia można więc powiedzieć, że właściwe, dostosowane do tempa metabolizmu dawki leków metabolizowanych przez CYP2D6, nie są stosowane w populacji europejskiej u:

- 5,5% osób, które należą do ultraszybkich metabolizerów, w grupie tej należy

spodziewać się braku skuteczności terapeutycznej z powodu zbyt szybkiego metabolizmu leków,

- 7% osób, które należą do subpopulacji PM, w grupie tej należy spodziewać się występowania dużej liczby niepożądanych działań leków, w wyniku braku ich biotransformacji.

Wynika z tego, że 35-50 mln ludzi w Europie nie uzyskuje prawidłowego leczenia, ponieważ 20-30% leków u nich stosowanych jest metabolizowane przez CYP2D6, a ich dawki nie ulegają modyfikacji w zależności od indywidualnych różnic genetycznie uwarunkowanego metabolizmu (PM lub UEM) (13,14,33).

Do leków krążeniowych, które są substratami dla CYP2D6 należą: leki beta-adrenolityczne tj: karwedilol, S-metoprolol, propranolol, timolol oraz leki przeciwyprzeciwne tj: amiodaron, enkainid, flekainid, propafenon, lidokaina, meksyletyna, perheksylina, N-propylajmalina (27).

Obecność zmutowanych alleli CYP2D6 może prowadzić do wystąpienia niepożądanych działań leków na drodze różnych mechanizmów. Przykładowo: u słabych metabolizerów obserwowany jest zmniejszony klirens leku przeciwdławicowego **perheksyliny**, który ulega kumulacji w organizmie w takich narządach jak wątroba czy układ nerwowy co z kolei prowadzi do objawów uszkodzenia wątroby i obwodowej neuropatii. Także cyklicznie przebiegający metabolizm **fenacetyny** u PM przyczynia się do wystąpienia u tych osób methemoglobinemii, a zredukowany klirens całkowity metoprololu prowadzi do zwiększenia stężenia leku w osoczu i tkankach, a w konsekwencji zależnej od leku klinicznie istotnej bradykardii (8,13,26).

Lenard i wsp. w przeprowadzonym badaniu zaobserwowali u PM sześciokrotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenie vs czas (AUC) i przedłużenie biologicznego okresu półtrwania (z 2,8h do 9,5h) dla metoprololu w porównaniu do grupy EM, po doustnym podaniu leku w pojedynczej dawce. Zmianom wartości parametrów farmakokinetycznych towarzyszyły nasilone objawy działania beta adrenolitycznego leku u PM pod postacią istotnej klinicznie bradykardii i niedociśnienia (3,6,8,13,15,23,29,33,34).

Wymienieni badacze, na podstawie przeprowadzonych badań z zastosowaniem propranololu zauważyli natomiast, że metabolizm leku szlakiem CYP2D6 ma minimalny udział w jego eliminacji pomimo, iż izoenzym ten jest zaangażowany w procesy 4-hydroksylacji jak i N-dealkilacji. Po doustnym podaniu propranololu chorym z grupy EM i PM wykazano, w obu grupach, podobne stężenia leku w osoczu jak i obserwowano zbliżony stopień blokady układu beta adrenergicznego (3).

Karwedilol jest nieselektywnym lekiem z grupy β -adrenolityków, ponadto blokuje także receptory α_1 . Na podstawie wielu przeprowadzonych badań wykazano, że stosowanie karwedilolu, u chorych z postępującą niewydolnością serca, zmniejsza ryzyko śmierci jak również hospitalizacji i progresji choroby. Preparaty karwedilolu są racematami R(+) i S(-) enancjomerów. Oba enancjomery wykazują jednakową aktywność blokowania receptorów α_2 natomiast aktywność β -adrenolityczna związana

jest głównie z enancjomerem S(-). W badaniach przeprowadzonych przez Zhou i Wooda'a wykazano, że klirens R-enancjomeru dla osób będących PM wynosił 1/3 wyliczonego dla osób o fenotypie EM, podczas gdy klirens S-enancjomeru nie różnił się pomiędzy osobami o odmiennych fenotypach (6).

Uzyskane wyniki wskazują na większego stopnia blokowanie receptorów α_1 u osób PM w porównaniu do EM, czego konsekwencją kliniczną może być skłonność do hipotonii u słabych metabolizerów (23,29,33).

Podsumowując, szlakiem z udziałem CYP2D6 metabolizowane są leki o charakterze lipofilowym, podlegające biotransformacji wątrobowej takie jak: metoprolol, karwedilol, częściowo propranolol. Do najczęściej obserwowanych niepożądanych działań leków metabolizowanych przez CYP2D6 w grupie słabych metabolizerów należą bradykardia i hipotonia. Należy jednak pamiętać, że leki β -adrenolityczne charakteryzuje duży indeks terapeutyczny, co zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń w czasie terapii. Dlatego też kliniczne znaczenie genetycznie uwarunkowanego metabolizmu leków ujawnia się głównie w sytuacji gdy leki z grupy β -adrenolitycznych są równocześnie stosowane z innymi lekami, które są również substratami lub inhibitorami izoenzymu CYP2D6 (28).

Leki przeciwartymiczne

Dla większości leków należących do tej grupy istnieje udokumentowany związek pomiędzy stężeniem leku w surowicy a jego aktywnością przeciwartymiczną. W przypadku subterapeutycznych stężeń leku przeciwartymicznego w surowicy, jakie najczęściej występują u ultra szybkich metabolizerów, klinicyści obserwują nieskuteczność terapii przeciwartymicznej, a w zapisach ekg obecność zaburzeń rytmu serca jak skurcze przedwczesne, częstoskurcze nad- i komorowe itp. Duże oznaczone stężenia leku w surowicy, najczęściej obserwowane u słabych metabolizerów, wiążą się natomiast z dużą liczbą niepożądanych działań leku. Ponadto duże stężenia leku w surowicy są czynnikiem predysponującym do występowania proarytmii, to jest występowania zaburzeń rytmu serca u chorych, u których stosowane są leki przeciwartymiczne.

Badania przeprowadzone szereg lat temu wykazały, że u niektórych chorych leczonych standardowymi dawkami **propafenonu**, stężenia leku we krwi były znacznie powyżej wartości terapeutycznych. W grupie tej ponadto, częściej niż u innych chorych, obserwowano większą, niż w grupie o prawidłowej wartości stężenia leku w surowicy, liczbę niepożądanych zdarzeń, szczególnie dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (67% i 14%). Przeprowadzone badania genetyczne w tej grupie wykazały, że osoby te należą do subpopulacji słabych metabolizerów. Działanie β -adrenolityczne o większym nasileniu natomiast było obserwowane zarówno w grupie EM jak i PM (2,3,8,23,29,33).

W badaniach wykonanych w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej AM we Wrocławiu, u chorych z napadowym migotaniem przedsionków, którym podawano, w profilaktyce, standardowe dawki propafenonu, obserwowano większe stężenia w osoczu propafenonu i 5-hydroksypropafenonu w grupie chorych zidentyfikowanych jako PM. Równocześnie zanotowano w 3 miesięcznej terapii propafenonem 100% skuteczność przeciwartmniczną u chorych z grupy PM, 60% u chorych z grupy EM i brak skuteczności u osób będących ultra szybkimi metabolizerami (31).

Enkainid, lek przeciwartmniczny z grupy IC według podziału Wiliamsa, występuje w postaci pro-leku, tak więc w czasie jego biotransformacji powstają aktywne farmakologicznie metabolity. U słabych metabolizerów, w czasie przewlekłego leczenia, upośledzeniu ulega właśnie biotransformacja, tak więc biodostępność substancji macierzystej w tej grupie wynosi 83% w porównaniu do 30% u osób będących szybkimi metabolizerami. U ekstensywnych metabolizerów obserwowane są więc większe stężenia aktywnych metabolitów we krwi, a w ekg występuje istotne wydłużenie odstępu QT, w porównaniu do osób z grupy słabych metabolizerów. Na podstawie niektórych przeprowadzonych badań klinicznych można stwierdzić, że konsekwencją powyżej opisanych zmian u EM jest większe ryzyko występowania działań proarytmicznych (3,8,23).

Po podaniu pojedynczej dawki **flekainidu**, kolejnego leku przeciwartmnicznego grupy IC, Gross i wsp. zaobserwowali, że klirens ogólnoustrojowy leku był mniejszy u osób będących PM niż EM. Po uzyskaniu natomiast stanu równowagi farmakokinetycznej, różnice klirensów nie były istotne statystycznie. Ponadto średnie stężenia leku w surowicy i przedłużenie odstępu QT w zapisie ekg również nie różniły się istotnie pomiędzy grupami PM i EM. Jedyną różnicą był charakter farmakokinetyki, w grupie EM podlegała ona zasadom nieliniowości. Autorzy badania wywnioskowali więc, że różnice genotypu odgrywają istotną rolę jedynie w szczególnych sytuacjach klinicznych jak np. niewydolność nerek. Chorzy z niewydolnością nerek, będący słabymi metabolizerami, wymagają, w czasie stosowania flekainidu, monitorowania stanu ogólnego i ekg oraz wykonywania oznaczeń stężenia leku w surowicy (1,8,23,29,33).

Po jednorazowym doustnym podaniu **meksyletyny**, leku przeciwartmnicznego klasy IA, również obserwowano różnice parametrów farmakokinetycznych pomiędzy grupami osób o genotypie PM i EM. U słabych metabolizerów w porównaniu do ekstensywnych metabolizerów występowały częściej niepożądane zdarzenia takie jak: nudności, światłowstręt (3,8).

W badaniu przeprowadzonym przez Zecon'a i wsp., w którym chorym podawano **N-propylajmalinę**, lek przeciwartmniczny, wykazano u PM 8 krotne zmniejszenie klirensu ogólnoustrojowego i 6 krotne wydłużenie biologicznego okresu półtrwania leku w porównaniu do osób z grupy EM. Do uzyskania pełnego efektu przeciwartmnicznego, słabym metabolizerom wystarczyło podać 7 mg leku na dobę, podczas gdy ekstensywnym metabolizerom aż 180 mg. Tak więc skuteczne działanie przeciwartmniczne leku było ściśle uzależnione od rodzaju metabolizmu, a co za tym idzie również od podania właściwej dawki i stężenia leku w stanie stacjonarnym (8).

Locus dla informacji genetycznej dla izozymu **CYP2C9** zidentyfikowano na 10 chromosomie. Rodzina CYP2 stanowi 15-20% całkowitej puli wątrobowej izoenzymów CYP450. Z udziałem jej izoenzymów metabolizowane jest około 20% wszystkich stosowanych leków. Wiele z nich charakteryzuje wąski indeks terapeutyczny, co sprzyja występowaniu niepożądanych zdarzeń w czasie leczenia. Najczęściej występującym allelem dla CYP2C9 jest CYP2C*1, wilde type, z obecnością którego związane jest występowanie enzymów o prawidłowej aktywności metabolicznej. Warianty alleli tj. CYP2C9*2 i CYP2C9*3 kodują informacje o enzymach o zmniejszonej aktywności metabolicznej w porównaniu do wild type. Osoby, u których obecny jest co najmniej jeden zmutowany allel, charakteryzuje istotne zmniejszenie o 85-95% szybkości utleniania leków z udziałem izoenzymu CYP2C9, co powinno być uwzględnione w czasie planowania schematów leczenia. W populacji kaukaskiej częstość występowania zmutowanego allelu CYP2C*2 wynosi 8-20%, a CYP2C*3 6-10% (16,17,19,20,26,30,35,36).

Przy udziale CYP2C9 metabolizowane są następujące leki znajdujące zastosowanie w kardiologii: warfaryna, acenokumarol, losartan, irbesartan, torasemid.

Warfaryna należy do leków przeciwzakrzepowych stosowanych, u chorych z tendencją do nadkrzepliwości krwi, w profilaktyce występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. W czasie podawania leku wskazane jest utrzymanie wartości INR (International Normalizing Ratio) pomiędzy 2,0-3,0. W tym celu dostosowuje się dawki warfaryny indywidualnie dla chorego. Obserwowany zakres stosowanych dawek mieści się w przedziale od 1 do 20 mg na dobę. Tak duże międzyosobnicze różnice dawki leku wynikają z genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu CYP2C9 zaangażowanego w biotransformację warfaryny (7,11,13).

Warfaryna jest mieszaniną racemiczną. S-enancjomer wykazuje 3-5 razy większą aktywność przeciwzakrzepową niż R-enancjomer. Wykazano, że u osób z allelem CYP2C9*2 jego aktywność w metabolizowaniu warfaryny stanowi około 12% aktywności wilde type, a CYP2C9*3 mniej niż 5%. Konsekwencją kliniczną występowania obu zmutowanych alleli jest zmniejszenie klirensu warfaryny, co powinno pociągać za sobą zmniejszenie dawek leku (4,23,33).

Fremman i wsp. wywnioskowali ze swoich badań, że podczas przewlekłego stosowania warfaryny, dawka leku podawana słabym metabolizerom powinna być zredukowana o 7 mg tygodniowo w porównaniu do dawki stosowanej u eksetensywnych metabolizerów z genotypem wild type. U osób ze zmutowanymi allelami genu CYP2C9, u których stosowano warfarynę w standardowych dawkach częściej obserwowano występowanie krwawień, zwiększało się ryzyko występowania dużych, powyżej terapeutycznych wartości INR, dłużej trwało ustalenie stałych dawek w porównaniu do grupy z genotypem wild type (7,11,29)

Acenokumarol, kolejny lek przeciwzakrzepowy, eliminowany jest z organizmu (zarówno S jak i R enancjomer) prawie wyłącznie na drodze metabolizmu z udziałem izoenzymów CYP2C9. Eliminacja S-acenokumarolu z organizmu jest szybka, jego

biologiczny okres półtrwania wynosi mniej niż 2 h. Dlatego też aktywność kliniczna, przeciwwskrzepowa acenokumarolu zależy od obecności i aktywności R-acenokumarolu, którego biologiczny okres półtrwania jest znacznie dłuższy i wynosi od 6 do 10 h. U osób ze zmutowanymi allelami CYP2C9*3 można jednak oznaczyć stężenie S-acenokumarolu w osoczu jeszcze po 7-17 godzinach od podania leku. Działanie przeciwwskrzepowe leku może więc ulec nasileniu, u słabych metabolizerów, podczas stosowania standardowych dawek. Oznaczanie genotypu CYP2C9 przed włączeniem acenokumarolu do leczenia może więc zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych takich jak krwawienia (13,32).

Losartan, lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi, selektywny antagonist receptoru angiotensynowego II, jest w dużym stopniu metabolizowany do aktywnych farmakologicznie metabolitów przy udziale CYP2C9 i częściowo CYP3A4. Inny lek z tej grupy irbesartan jest prawdopodobnie również metabolizowany przez rodzinę izoenzymów CYP2C. Jak do tej pory nie ma jednak jednoznacznych badań dokumentujących kliniczne znaczenie genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu CYP2C9 w biotransformacji tych leków i jego aplikacji klinicznej (5,10,13,16,21,23,36).

Torasemid jest nowym pętlowym lekiem moczopędnym, o budowie strukturalnej zbliżonej do furosemidu. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* udowodniono, że CYP2C9 jest istotnie zaangażowany w jego biotransformację. Jak do tej pory nie ma jednak niepodważalnych dowodów wykazujących związek pomiędzy genetycznie uwarunkowanym metabolizmem leku a jego skutecznością kliniczną (21,22).

Nie ma również opublikowanych wyników badań klinicznych weryfikujących związek pomiędzy aktywnością przeciwlipemiczną fluwastatyny a genetycznie uwarunkowaną drogą jej biotransformacji z udziałem CYP2C. Istnieją jednak przesłanki farmakokinetyczne, że istotna klinicznie może być interakcja fluwastatyny z innymi lekami metabolizowanymi z udziałem CYP2C9 (23). Stosując leki z tych grup należy więc zachować szczególną ostrożność.

Kolejnym dobrze udokumentowanym polimorfizmem CYP jest genetycznie uwarunkowany polimorfizm izoenzymów CYP2C19.

Locus dla tego cytochromu został zidentyfikowany na chromosomie 10. Osoby, u których występują zmutowane allele określane jako CYP2C19*2 i CYP2C19*3 zaliczane są do fenotypowo słabych metabolizerów (23,30,33,35).

Częstość występowania osób PM różni się istotnie pomiędzy grupami etnicznymi. Najmniejszy odsetek osób z tym fenotypem zidentyfikowano w populacji kaukaskiej 2-5%. Udział CYP2C19 w metabolizmie leków stosowanych w kardiologii ogranicza się do częściowego udziału w biotransformacji S-propranololu i R-warfaryny. Z uwagi na zaangażowanie licznych innych szlaków metabolicznych w biotransformację propranololu, genetycznie uwarunkowane zmiany aktywności CYP2C19 są mało istotne klinicznie, i nie mają dużego wpływu na działanie farmakologiczne leku.

Zastosowanie w klinice testów identyfikujących genetycznie uwarunkowane szlaki metaboliczne zależy od wpływu danego polimorfizmu na skuteczność i bezpieczeństwo

zastosowanych leków. Ważne jest, aby lekarze przepisując leki pamiętali o istniejących, genetycznie uwarunkowanych zmianach w metabolizmie leków, a co za tym idzie zależnych od nich zmian w aktywności farmakologicznej. Dotyczy to również leków stosowanych w kardiologii.

Piśmiennictwo

1. Abernethy DR, Flockhart D: Molecular basis of cardiovascular drug metabolism: implications for predicting clinically important drug interactions. *Circulation*, 2000, 101, 1749-1753.
2. Anzenbacherova E, Anzenbacher P, Perlik F, Kvetina J: Use of propafenone metabolic ratio as a measure of CYP2D6 activity. *Int.J.Clin. Pharmacol.Ther.*, 2000, 38, 426-429.
3. Dorne JLCM, Walton K, Slob W., Renwick AG: Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: is the kinetic default uncertainty factor adequate? *Food and Chem. Toxicol.*, 2002, 40, 1633-1656.
4. Engova D, Duggan C, Shearer M: Influence of cytochrome P450 CYP2C9 polymorphism on S- and R-enantiomers of warfarin. *Br. J. Haematol.*, 2002, 5117 (supl.1), 96-97.
5. *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej.* Orzechowska-Juzwenko K., red. Górnicki Wydawnictwo Medyczne. Wrocław 2006.
6. Flockhart D, Tanus-Santos JE: Implications of cytochrome P450 Interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 405-412.
7. Freeman BD, Zehnbauser B, McGrath S i wsp.: Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced warfarin dose. *Surgery*, 2000, 128, 281-285.
8. Fromm MF, Kroemer FK, Eichelbaum M: Impact of P450 genetic polymorphism on the first-pass extraction of cardiovascular and neuroactive drugs. *Adv. Drug Del. Rev.*, 1997, 27, 171-199.
9. Haga SB, Burke W: Using pharmacogenetics to improve drug safety and efficacy. *JAMA*, 2004, 291, 2869-2871.
10. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L i wsp.: The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J. Hypertens.*, 2002, 20, 2089-2093.
11. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM i wsp: Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*, 2002, 287, 1690-1698.
12. Hood E: Pharmacogenomics. The promise of Personalized Medicine. *Environmental Health Perspectives*. 2003, 111, A581, 1-9.
13. Ingelman-Sundberg M: Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends in Pharm. Scie.*, 2004, 25, 193-200.
14. Johnson J: Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends in genetics.*, 2003, 660-666.
15. Koytchev R, Alken RG, Vlahov V i wsp: Influence of the cytochrome P4502D6*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 469-474.

16. Lee CR, Pieper JA, Hinderliter AL i wsp.: Losartan and E3174 pharmacokinetics in cytochrome P450 2C*1/*1, *1*/2, and *1*/3 individuals. *Pharmacotherapy*, 2003, 23, 720-725.
17. Mankowski D: The role of CYP2C19 in the metabolism of (+/-) bufuralol, the prototypic substrate of CYP2D6. *Drug Metab. and Dispos.* 1999, 27, 1024-1028.
18. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB: Polymorphism in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 75, 13-33.
19. Meisel C, Gerloff T, Kirchheiner J i wsp.: Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. *J. Mol. Med.*, 2003, 81, 154-167.
20. Meyer UA: Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *The Lancet*, 2000, 356, 1667-1671.
21. Miners JO, Birkett D: Cytochrome P4502C9: an enzyme major importance in human drug metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998, 45, 525-538.
22. Miners JO, Rees DL, Valente L i wsp.: Human hepatic cytochrome P450 2C9 catalyzes the rate-limiting pathway of torasemide metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 272, 1076-1081.
23. Nakagawa K, Ishizaki T: Therapeutic relevance of pharmacogenetic factors in cardiovascular medicine. *Pharmacol. Ther.*, 2000, 86, 1-28.
24. Niewiński P, Orzechowska-Juzwenko K, Hurkacz M i wsp.: CYP2D6 extensive, intermediate nad poor phenotypes nad genotypes in Polish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002, 58, 533-535.
25. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E i wsp: Potential role of pharmacogenomics on reducing adverse drug reactions. *JAMA*, 2002, 286, 2270-2277.
26. Primohemed M, Park BK: Cytochrome P450 enzyme polymorphism and adverse drug reactions. *Toxicology*, 2003, 23-32.
27. Roden D: Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias. *Cardiovas. Res.* 2001, 50, 224-231.
28. Steimer W, Potter JM: Pharmacogenetic screening and therapeutic drug. *Clin. Chim. Acta*, 2002, 137-155.
29. Swynghedauw B: Cardiovascular pharmacogenetics and pharmacogenomics. *J. Clin. Basic Cardiol.* 2001, 4, 205-210.
30. Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O: In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 200, 56, 135-140.
31. Jazwińska-Tarnawska E., Orzechowska- Juzwenko K., Niewiński P., i wsp.: The influence of cytochrome P450 izoenzyme polymorphism on antiarrhythmic efficacy of propafenone in patients with paroxysmal atrial fibrillation during 3 months propafenone prophylactic treatment. *Int. J Clin. Pharmacol. Ther.* 2001, 39, 288-292.
32. Thijssen HHW, Ritzen B: Acenocoumarol pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, 74, 61-68.

33. Topic E: The role of pharmacogenetics in management of cardiovascular disease. EJIFCC: www.ifcc.org/ejifcc, 13(2).
34. Wuttke H, Rau T, Heide R: Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. Clin. Pharmacol. Ther. 2002, 72, 429-437.
35. www.Genecards.bcgsc.bc.ca.
36. Yasar U, Tybring G, Hiderstrand M i wsp: Role of CYP2C9 polymorphism in losartan oxidation. Drug Metab. Dispos. 2001, 29, 1051-1056.

**Kuczyński Sebastian^{1,2,3,4}, Bobkiewicz-Kozłowska Teresa²,
Szulc Michał², Cenajek-Musiał Danuta², Słoma-Kuczyńska Justyna**

¹Pracownia Kosmetologii Praktycznej przy Katedrze Naturalnych Surowców
Lecznicznych i Kosmetycznych Uniwersytetu Medycznego im. K.Marcinkowskiego
w Poznaniu,

²Katedra i Zakład Farmakologii UM w Poznaniu

³Wyższa Szkoła Zawodowa Pielęgnacji Zdrowia i Urody w Poznaniu

⁴Poddyplomowa Szkoła Medycyny Estetycznej przy PTL
Wygłoszono dnia 14.12.2007r.

Dermokosmetyki i ich zastosowanie w wybranych schorzeniach skóry

Kosmeceutyki to produkty kosmetyczne zawierające aktywne składniki, które mogą wpływać na procesy fizjologiczne zachodzące w skórze człowieka. Są to między innymi niektóre witaminy, antyoksydanty, związki promieniochronne, minerały, związki o aktywności hormonopodobnej, antyperspiranty, a także cała grupa wyciągów roślinnych. Dotychczas zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i w Europie, kosmeceutyki nie są zalegalizowane i egzystują pod pojęciem kosmetyku lub jak za oceanem, ukrywają się także wśród niektórych leków, które można kupić bez recepty - tzw. over the counter (OTC) drugs (np. w Stanach Zjednoczonych lekami są kosmetyki chroniące przed promieniowaniem UV i antyperspiranty).

Według powszechnie przyjętej definicji kosmetyki są preparatami, które możemy wcierać, nakładać, rozpryskiwać na dowolną część ciała w celu oczyszczania, upiększania, zwiększania atrakcyjności. Zawarte w kosmetykach związki chemiczne nie powinny jednak ingerować w strukturę i funkcje skóry. W odróżnieniu od kosmetyków, leki są to produkty używane do diagnostyki, leczenia i prewencji chorób, mogą one zmieniać stan funkcjonalny komórek naszego organizmu. W składzie współczesnych kosmetyków można jednak znaleźć związki chemiczne, które mają zdolność do modyfikowania czynności komórek skóry, a więc charakteryzują się jedną z cech zarezerwowanych dla leków. Takie preparaty, w większości przypadków, lekami nie są, nie można o nich powiedzieć również, że są kosmetykami. Z tego powodu przed kilkunastoma laty profesor dermatologii, Albert M. Kligman wprowadził, w celu odróżnienia grupy preparatów stosowanych zewnętrznie o potwierdzonej aktywności, określenie kosmeceutyk. Tak została stworzona grupa preparatów stosowanych zewnętrznie, które nie są lekami, natomiast ich potwierdzona aktywność sprawia, że nierzadko mają aktywność leków.

Niestety, dotychczas to stwierdzenie nie jest powszechnie używane, mimo, że powinno się częściej stosować pojęcie kosmeceutyk w stosunku do grupy kosmetyków, które mają szczególne znaczenie dla ochrony i pielęgnacji skóry, jak również, a niektóre z nich dają szansę uzyskania tego, czego oczekują prawie wszystkie kobiety sięgające po

kosmetyki - redukcji zmarszczek, usunięcia przebarwień. W Europie kosmeceutyki ukrywają się często wśród preparatów określanych jako kosmetyki apteczne lub dermokosmetyki. Zasadnicza różnica w tym wypadku wiąże się przede wszystkim ze wskazaniami do ich stosowania. Zwykły kosmetyk jest przeznaczony do pielęgnacji skóry zdrowej, bez istotnych problemów dermatologicznych. Dermokosmetyk natomiast jest przeznaczony do pielęgnacji skóry z problemem dermatologicznym, często bardzo powszechnym. Wymienić tutaj należy trądzik pospolity, trądzik różowaty, atopowe zapalenie skóry, przebarwienia, łupież suchy.

Jakie związki chemiczne znajdujące się we współczesnych kosmetykach sprawiają, że możemy ten kosmetyk określić kosmeceutykiem?

Pierwsza grupa to kosmetyki zawierające związki promieniochronne, druga to kosmetyki z witaminą A (retinolem lub jego pochodnymi). Oczywiście obecność w kosmetyku, któregoś z wymienionych związków nie jest jedynym elementem zapewniającym deklarowany lub opisywany w doniesieniach naukowych efekt. Drugim, podstawowym warunkiem, aby kosmetyk wywarł oczekiwane działanie, jest odpowiednie stężenie aktywnego związku w danym preparacie, co niestety w wielu przypadkach nie jest spełnione.

Kobiety oczekują od kosmetyków określonego efektu. We współczesnych kosmetykach jest wiele związków o dużej aktywności, ale by uzyskać zamierzony efekt trzeba te kosmetyki odpowiednio stosować - aplikacja takiego preparatu powinna być długotrwała a dawka odpowiednio duża.

Współczesne kosmetyki z filtrami UV

Preparaty zawierające filtry przeciwsłoneczne zaliczane są w Stanach Zjednoczonych do leków, które można nabyć bez recepty - tzw. over the counter (OTC) drugs.

Mało kto jednak obecnie zdaje sobie sprawę, że wśród preparatów zawierających filtry UV można wyróżnić dwie bardzo ważne grupy. Pierwsza to tzw. preparaty do opalania, których używamy przede wszystkim latem, czasami również zimą, najczęściej podczas urlopu. Chronią one przed poparzeniami słonecznymi i fotouszkodzeniem skóry. Najczęściej ich stosowanie jest nieprawidłowe. Druga grupa, to preparaty do codziennej pielęgnacji - kosmetyki nawilżające wzbogacone związkami promieniochronnymi. Pierwsza grupa to właśnie OTC, druga to kosmetyki. Obydwie grupy kosmetyków można by określić mianem kosmeceutyków.

Preparaty do opalania to odrębny temat. W tym miejscu zajmiemy się kosmetykami do codziennej pielęgnacji cery, zawierającymi związki promieniochronne. Dlaczego ta grupa preparatów do pielęgnacji skóry jest taka ważna? Obecnie uważa się, że jedną z głównych przyczyn zmarszczek, szczególnie tych pojawiających się już ok. 30-35 roku życia jest promieniowanie ultrafioletowe (UV). Szczególnie groźne są tutaj niewielkie dawki tego promieniowania uszkadzające skórę odsłoniętych partii ciała (twarz, ręce, dekolty), w czasie drogi do pracy, szkoły, podczas spacerów a nawet w trakcie jazdy samochodem promieniowanie UVA przenika przez szkło. Te niewielkie dawki

promieniowania UV kumulują się czyniąc nieodwracalne zmiany w skórze. Podstawą zapobiegania skutkom działania promieni UV jest stosowanie zewnętrznych kosmetyków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. Skuteczność tych środków zależy od szeregu czynników: od siły działania protekcyjnego określanej współczynnikiem SPF, od fotostabilności i wodoodporności preparatu. Podstawowym warunkiem zapewniającym skuteczną ochronę jest obecność w kosmetyku kilku związków o aktywności promienioochronnej, które zabezpieczają przed całym spektrum promieniowania UVB i UVA.

Systematyczna ochrona skóry ma na celu zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów skóry: raków podstawno- i kolczystokomórkowego oraz czerniaka złośliwego, a także zapobieżenie przedwczesnemu starzeniu się skóry zależnemu od promieniowania UV.

Pochodne witaminy A w dermokosmetykach

Retinoidy obejmuje grupę związków naturalnych takich jak retinol, retinal, kwas retinowych i wiele syntetycznych pochodnych retinolu. Obecnie grupa ta poszerzyła się o dalsze związki, nie wywodzące się bezpośrednio z cząsteczki witaminy A, ale charakteryzujące się zdolnością swoistego wiązania z receptorami dla retinoidów. Ze względu na budowę chemiczną, warunkującą lipofilny charakter retinolu i jego pochodnych, mają one zdolność przenikania przez barierę naskórkową. Po zastosowaniu odpowiedniego retinoidu w odpowiednim stężeniu na skórę obserwuje się między innymi takie efekty jak przyspieszenie odnowy naskórka, zmniejszenie przebarwień, zahamowanie nadmiernej keratynizacji, zmniejszenie grubości warstwy rogowej naskórka, zwiększenie syntezy białek fibrylarnych, zwiększenie elastyczności skóry. Sugeruje się także możliwość uzyskania efektu redukcji zmarszczek czy zahamowanie rozwoju zmian przednowotworowych i wzrostu niektórych nowotworów. Obecnie znanych jest ponad 2500 związków, które można określić mianem retinoidów, jednak tylko niektóre z nich znalazły praktyczne zastosowanie w medycynie. Szczególne zainteresowanie przemysłu kosmetycznego i farmaceutycznego tą grupą związków wynika z właściwości hamowania zmian związanych ze starzeniem się skóry, jak i w pewnym stopniu odwracania procesu określanego w medycynie jako fotostarzenie.

Wskazania do stosowania naturalnych i syntetycznych retinoidów są obecnie bardzo liczne i retinoidy stały się jedną z podstawowych grup leków stosowanych nie tylko w dermatologii. Retinoidy normalizują różnicowanie komórek naskórka, działają antyproliferacyjnie i przeciwzapalnie, stymulują syntezę glikoprotein, glikolipidów, kolagenu, co przyczynia się do regulacji ilości keratynocytów, zmniejszenia warstwy rogowej i pogrubienia młodszych warstw naskórka. Hamują aktywność dekarboksylazy ornityny (enzymu regulującego syntezę poliamin) jak i metaloproteinaz, enzymów odpowiedzialnych za degradację kolagenu.

Retinoidy w kosmetykach

Niektóre z naturalnych retinoidów są także cennym składnikiem kosmetyków.

Kosmetyki (a właściwie kosmeceutyki) zawierające retinoidy są jedną z najważniejszych grup związków wpływających na stan skóry człowieka. Wydaje się, że jest to jedna z nielicznych grup związków skutecznych w zapobieganiu jak i odwracaniu (w pewnym stopniu) zmian powstałych w skórze na skutek działania promieniowania słonecznego.

W kosmetykach nie można stosować najsilniejszych retinoidów, a więc kwasu retinowego (ze względu na działania niepożądane) jak również syntetycznych retinoidów. Z tego powodu w kosmetykach wykorzystuje się przede wszystkim retinol, retinal lub palmitynian retinolu, który wg niektórych autorów nie wykazuje silnego działania. Drugim czynnikiem determinującym skuteczność kosmetyków z pochodnymi witaminy A jest stężenie retinoidów. Producenci kosmetyków najczęściej nie podają składu kosmetyku nie mówiąc już o stężeniu retinoidu, które nierzadko oscyluje wokół dawek homeopatycznych, wówczas nie możemy liczyć na żaden, po za psychologicznym, efekt.

Istnieją również zastrzeżenia dotyczące skuteczności kosmetyków zawierających retinol, który aby wywrzeć oczekiwany efekt musi być przekształcony w kwas retinowy.

Najczęściej obecnie w kosmetykach spotykamy retinol. Stosując jednak taki kosmetyk musi pamiętać o tym, iż retinol bardzo łatwo ulega inaktywacji pod wpływem światła i powietrza atmosferycznego, dlatego krem z retinolem powinien być stosowany na noc, bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek. Działaniem niepożądanym spotykanym przy stosowaniu kremów z pochodnymi witaminy A, np. retinolem jest najczęściej uczucie pieczenia i zaczerwienienie, jest to objaw typowy i wcale nie jest konieczne wówczas przerwanie leczenia danym preparatem. Pamiętać również należy o tym, że na pierwsze oznaki świadczące o skuteczności terapii pojawiają się po ok. 6 miesiącach, a najczęściej wyraźny efekt uzyskujemy po kilkudziesięciu miesiącach stosowania danego preparatu. Aby uzyskać zbliżony do tretinoiny efekt preparatu zawierającego retinol należałoby go zastosować w stężeniu 40 – 100 razy większym.

Niezwykle obiecujące są dotychczas nieliczne doniesienia dotyczące innego pozagenomowego działania retinoidów, dotyczącego ich paradoksalnych właściwości promieniochronnych. W doświadczeniach na myszach wykazano, że naturalne retinoidy (kwas retinowy, retinaldehyd, retinol i palmitynian retinolu) zapobiegają indykowanej promieniowaniem UVB apoptozie i uszkodzeniu DNA. W obserwacjach na ochotnikach potwierdzono, że 2% palmitynian retinolu wykazuje efektywność SPF 20.

Wydaje się, że największe korzyści już w niedługim czasie przyniosą retinoidy stosowane w celu zapobiegania zmianom w obrębie skóry indukowanym niewielkimi, codziennie kumulującymi się dawkami promieniowania UV wpływającymi na aktywność MMPs i ekspresję różnych genów. Autor bardzo często zaleca swoim pacjentom następujące postępowania profilaktyczne: rano po oczyszczeniu skóry dowolnym preparatem do tego przeznaczonym pacjent aplikuje swój krem nawilżający (wg uznania), następnie kosmetyk chroniący przed promieniowaniem UV o wysokim współczynniku ochrony 50+ na całą twarz, szyję i dekol (jeśli będą te partie skóry odsłonięte) oraz grzbietową powierzchnię rąk. Tak wysoki współczynnik ochrony wiąże się z bezpośrednią zależnością uzyskanej ochrony od dawki aplikowanego preparatu promieniochronnego. Ograniczenie ochrony do zastosowania kremu nawilżającego

charakteryzującego się SPF 15 nie zapewnia odpowiedniej ochrony, dopiero zastosowanie preparatu o SPF 50+ zapewnia uzyskanie efektywnej ochrony w granicach SPF 8-10 co wydaje się wartością minimalną. Wzorcowym preparatem promieniochronnym wydaje się być nadal fluid do twarzy LaRochePossay Athelios XL 50+.

Gdy pacjentka ma prowadzoną terapię przebarwień konieczne jest w następnej kolejności zastosowanie drugiego kosmetyku promieniochronnego SPF 50+ o gęstszej formule na leczone przebarwienie z niewielkim marginesem. Ostatnim etapem jest wykonanie przez pacjentkę makijażu, jeżeli taki wykonuje. U osób ze znacznymi objawami starzenia skóry można zalecić jako podstawowy kosmetyk preparat zawierający kwas glikolowy.

Wieczorem u pacjentek z brakiem wyraźnych oznak fotostarzenia skóry (ok. 30 letnich) jako profilaktyka uszkodzenia skóry można zalecić preparat z retinaldehydem, retinoidem wykazującym dużą tolerancję. Zadaniem retinoidu w tym wypadku nie jest odwracania skutków starzenia, ale przede wszystkim zahamowanie zmian indukowanych następnego dnia przez promieniowanie UV w obrębie naskórka i skóry właściwej. U pacjentów z objawami uszkodzenia posłonecznego skóry można zastosować wieczorem jako pierwszą warstwę po oczyszczeniu skóry preparat zawierający tretinoinę lub tazaroten który stosuje się codziennie lub co 2 a nawet 3 w zależności od tolerancji. U pacjentów stosujących tretinoinę lub tazaroten nie wolno zapominać o stosowaniu delikatnego kremu nawilżającego łagodzącego objawy podrażnienia, obserwowane u prawie każdego chorego w pierwszym okresie leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Lavrijsen AP., Vermeer BJ.: Cosmeceutics and drugs. Is there a need for a third group: cosmeceutics? *British Journal of Dermatology* 1991, 124: 503-504.
2. Vermeer BJ., Gilchrist BA. Cosmeceuticals. A Proposal for Rational Definition, Evaluation, and Regulation. *Arch Dermatol* 1996, 132: 337-340.
3. Heher JO.: Cosmetics by Prescription. *The Journal of Family Practitioner*, 1989, 29 (5): 534-536.
4. Kligman D.: Cosmeceuticals. *Dermatologic Clinics* 2000, 18,4: 609-615.
5. Lubell A: Cosmeceuticals: a new breed of cosmetics products. *Cosmetic Dermatol.* 1993, 6: 10-11.
6. Kligman AM. Why cosmeceuticals. *Cosmet Toiletries*. 1993, 108: 37-38.
7. Bernadette Eberlein-Konig, Marianne Placzek: Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alfa-tocopherol (vitamin E). *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998, vol. 38, number 1.
8. F. Dreher, N. Denig., B. Gabard i wsp. Effect of topical Antioxidants on UV-induced erythema formation when administered after exposure. *Dermatology* 1999, 198: 52-55.
9. Browder JF., Beers B.: Photoaging. Cosmetic effects of sun damage. *Postgraduate Medicine*, vol. 93, no 8, 1993, 74-92.
10. Mark F. Naylor. Erythema, skin cancer risk, and sunscreen. *Arch Dermatol.* Vol 133, mar. 1997: 373-375.
11. Schaefer H., Moyal D., Fourtanier A.: Recent Advances in Sun Protection. *Seminars in Cutaneous and Surgery*, vol. 17, No 4 (December), 1988: 266-275.
12. Gibka J.: Środki promieniochronne. *Biuletyn kosmetyczny* 1998, 2: 75-78.
13. Scott EJ., Yu RJ.: Alpha Hydroxy Acids: Procedures Use in Clinical Practice. *Cutis* 1989, 43, 222-228.
14. Lewis AB., Gendler EC.: Resurfacing With Topical Agents. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 1996, 15 (3); 139-144.
15. Fisher GJ., Datta SC., Talwar HS., Wang ZQ, Varani J. i wsp.: Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature*, 1996, 379, 335-339.
16. Kligman DE., Draelos ZD. High-strength tretinoin for rapid retinization of photoaged facial skin. *Dermatol Surg* 2004, 30: 864-866.
17. Kligman AM., Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975, 111, 40-48.
18. Taylor SC, Torok H., Jones T., Lowe N, Rich P i wsp. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003, 72, 67-72.
19. McMichael AJ., Griffiths CE., Talwar HS., Finkel LJ., Rafal ES., Hamilton TA i wsp.: Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol* 1996, 135: 60-4.
20. Boswell CB.: Skincare science: update on topical retinoids. *Aesthetic Surg J* 2006, 26: 233-239.
21. Stefanaki C., Stratigos A., Katsambas A.: Topical retinoids in the treatment of

photoaging. *J Cosm Dermatol* 2005, 4, 130-134.

22. Sachsenberg-Studer EM.: Tolerance of Topical Retinaldehyde in Humans. *Dermatology* 1999, 199(suppl 1): 61-63.
23. Sekula Gibbs S., Uptmore D., Otililar L: Retinoids. *J Am Acad dermatol* 2004, 50: 405-
24. Gendler EC.: A practical approach the use of retinoids in aging skin. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39: S114-7.
25. McCullough JL., Kelly MK.: Prevention and treatment of skin aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006, 1067: 323-331.
26. Shapiro SS., Saliou C.: Role of vitamin in skin care. *Nutrition* 2001, 17: 839-844.
27. Maddini S., Lauharanta J., Agache P. i wsp.: Isotretinoin improves the appearance of photodamage skin: Results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 56-63.
28. Creidi P., Humbert Ph.: Clinical Use of Topical Retinaldehyde on Photoaged Skin. *Dermatology* 1999, 199 (suppl 1): 49-52.
29. Kligman AM.: The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology: a retrospective and prospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998, 8(2 part.3): S2-S7.
30. Sorg O., Antille C., Kaya G., Saurat JH.: Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy* 2006, 19: 289-296.

Tekst sponsorowany

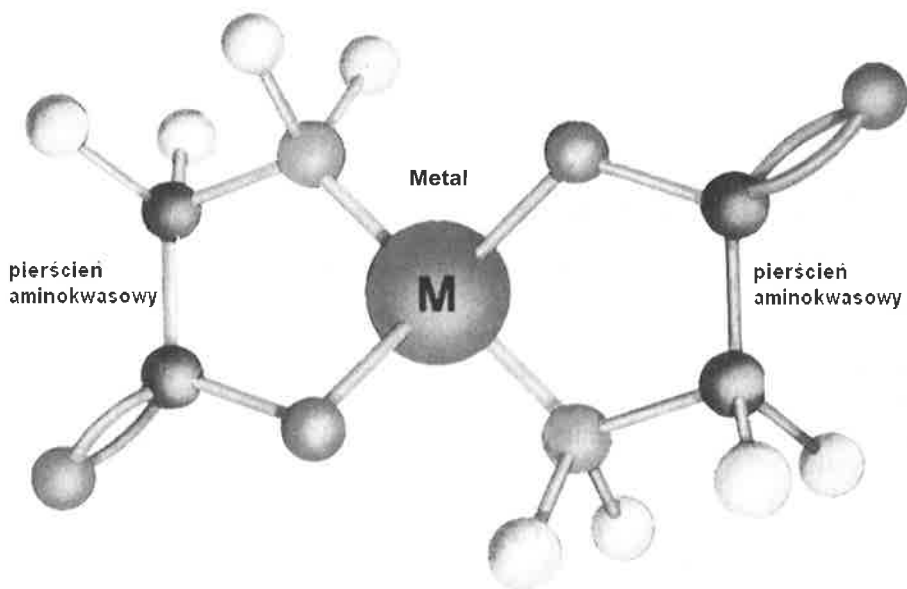
Chelaty aminokwasowe z jonami metali jako suplementy diety

W ostatnim czasie na półkach aptecznych pojawiły się preparaty mineralne i witaminowo-mineralne, których składniki mineralne występują w postaci chelatów aminokwasowych. W związku, z czym pojawiają się prośby od pacjentów o wyjaśnienie pojęcia „chelat” i przedstawienie jego przewagi nad nieorganicznymi substancjami mineralnymi.

Czym są chelaty ?

Określenie chelat pochodzi od greckiego słowa *chele* co oznacza „kleszcze”, „szczypce”, natomiast w chemii fizycznej oraz nieorganicznej chelaty są definiowane jako kompleksy ligandu np. aminokwasu połączonego wiązaniem koordynacyjnym z kationem metalu np. magnezu, żelaza itp. Chelaty charakteryzują się wysoką trwałością termodynamiczną i kinetyczną, co jest skutkiem utworzenia tak zwanego pierścienia chelatowego - cyklicznego fragmentu, którego jednym z elementów jest koordynujący atom metalu. Szczególne cechy chelatów predestynują te kompleksy do roli cennych suplementów mineralnych. Dla celów farmaceutycznych i spożywczych w 1996 roku National Nutritional Foods Association (NNFA) zaproponowała dla chylatów tworzonych przez aminokwasy następującą definicję uznawaną obecnie za obowiązującą.

„Chelat aminokwasowy metalu jest produktem powstającym w wyniku reakcji 1 mola jonu metalu pochodzącego z rozpuszczalnej jego soli z aminokwasami w stosunku molowym 1 mol do 1-3 moli aminokwasu, aby utworzyć koordynacyjne wiązanie konwalencyjne. Przeciętna masa cząsteczkowa aminokwasów musi wynosić około 150 jednostek masy atomowej (u), a powstający chelat nie może przekraczać więcej niż 800 u. W chelacie musi też zostać określona minimalna zawartość wolnego metalu. Powstały związek zostanie wtedy nazwany chelatem aminokwasowym metalu” np. chelat aminokwasowy żelaza.



Ryc. 1. Schemat cząsteczki chelatu aminokwasowego z jonem metalu.

Jak uważają jej twórcy, warunki zawarte w definicji gwarantują produkcję chelatów spełniających oczekiwania najwyższej jakości stawiane przed suplementami diety uzupełniającej składniki mineralne.

Chelaty w organizmie

W organizmie jony metali są transportowane oraz występują w postaci chelatów ze związkami organicznymi. Również składniki pożywienia mają właściwości kompleksowania kationów metali w postaci chelatów. Po hydrolizie białka uwolnione aminokwasy jak glicyna, tauryna, arginina, kreatyna i inne tworzą kompleksy z jonami metali przyjętych z dietą. Chelatami są również hemoglobina, witamina B₁₂. Chelatowane minerały występują powszechnie w organizmie np. są składnikami centrów aktywnych enzymów oraz nukleotydów, kontrolujących większość procesów życiowych. Dodatkowo ATP - najważniejszy fosforan bogatoenergetyczny, występuje jako chelat magnezu. Mineral ten stabilizuje jego strukturę i utrzymuje cząsteczkę w najefektywniejszej energetycznie, konformacji.

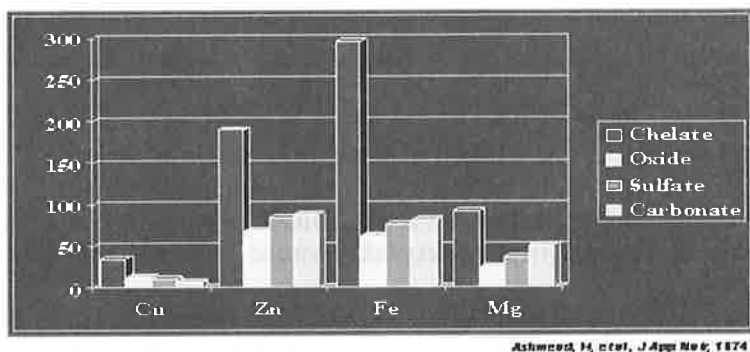
Różnica we wchłanianiu

Jony metali przenikają przez podwójną warstwę lipidową błony komórkowej kanałami utworzonymi przez białka kanałowe. Tymi porami przenikają najważniejsze pierwiastki metaliczne zawiadujące gospodarką wodno-elektrolitową i czynnościami

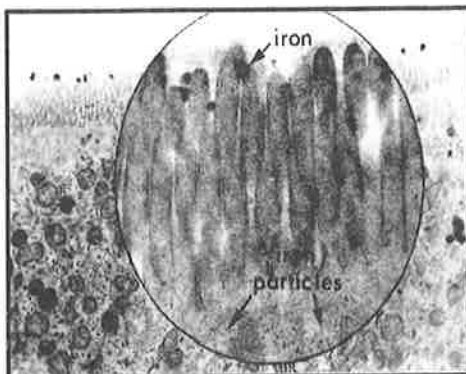
tkanek pobudliwych – sód i potas. Kanały jonowe są generalnie selektywne, czyli są przepuszczalne tylko dla określonych jonów, ale w niewielkim stopniu mogą transportować też i inne pierwiastki.

Jony metali ulegają również wchłanianiu w postaci chelatów które tworzą się z aminokwasami pochodzącymi z pokarmów wysoko białkowych. Świadczą o tym następujące obserwacje np. żelazo podane w postaci preparatu farmaceutycznego wchłania się znacznie lepiej w obecności pokarmów mięsnych – wysokobiałkowych. Również i sam organizm produkuje i deleguje do jelit związki chelatujące. Są to wyspecjalizowane białka gromadzone w enterocytach, kompleksujące jony metali i wprowadzające je do wnętrza organizmu. Na tej zasadzie – za pośrednictwem ferrytyny – odbywa się wchłanianie żelaza z prostych związków chemicznych lub pochodzące z pokarmów roślinnych. Na tej zasadzie opiera się dobrze znany w farmakologii I naukach o żywieniu fakt wysokiej przyswajalności żelaza hemowego z produktów mięsnych.

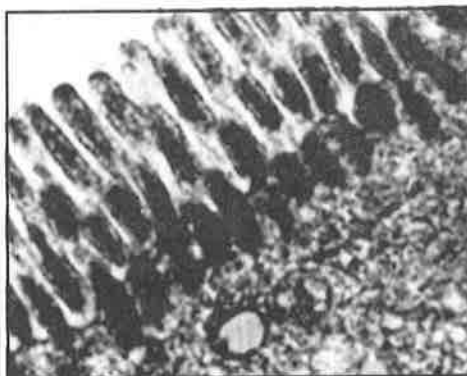
Tab. 1. Średnie przyswajanie minerałów (w ppm) pochodzących z różnych źródeł



Jak wynika z obserwacji, chelaty aminokwasowe metali wchłaniane są głównie w tym odcinku jelita, w którym dochodzi do pobierania małych peptydów, co sugeruje, że do organizmu wnikają na drodze pinocytozy. Jednocześnie inne źródła podają, że praktycznie obojętne elektrycznie chelaty wykazują cechy związków hydrofobowych, co zwiększa ich powinowactwo do lipidowych składników błony i ułatwia im przenikanie przez bariery biologiczne. Różnice w wchłanianiu chelatów jonów metali w miejsce ich soli nieorganicznych są widoczne na niżej przedstawionej rycinie 2.



Absorpcja żelaza z siarczanu żelazowego.
Poniżej kosmków widać żelazo
nieprzyswojone i jedynie niewielką
ilość zaabsorbowanego żelaza na kosmkach
(Na ciemno).



Absorpcja żelaza z chelatu Ferrochel
(bisglicynianu żelaza). Na kosmkach
obszary na ciemno wskazują absorpcję
Żelaza do komórek śluzowych jelita.

Asched HD, et al., Intestinal Absorption of Metal Ions and Chelates, (Springfield: Charles C. Thomas) 1985

Ryc.2 BADANIE ABSORBCJI Ferrochel® porównanie absorpcji żelaza mikrografia elektronowa.

Chelaty aminokwasowe ALBION Laboratories widnieją w wykazie Chemical Abstract Service (CAS) pod właściwymi im numerami rejestracyjnymi. Więcej informacji o chelatach aminokwasowych ALBION: www.albion-an.com, http://www.olimp-labs.com/pl/produkty/aktywnosc_zdrowie_uroda/albion_chelaty_mineralow/

Tu warto jedynie dodać, że produkcją i wdrażaniem suplementów diety opartych o chelaty aminokwasowe ALBION zajmuje się w naszym kraju OLIMP Laboratories.

Literatura

1. Kettle S.F.A. „Fizyczna chemia nieorganiczna.” PWN. Warszawa 1999.
2. Miękiś S., Hendrich A. „Wybrane zagadnienia z biofizyki.” Volumen. Wrocław 1998.
3. Bryszewska M., Leyko W. „Biofizyka dla biologów”. PWN. Warszawa 1997
4. Białecka-Florjańczyk E., Włostowska J. „Chemia organiczna”. Wydawnictwa Naukowo-Techniczne. Warszawa 2003.
5. Bartosz G. „Druga twarz tlenu.” PWN. Warszawa 2006.
6. Seńczuk W. „Toksykologia.” PZWL. Warszawa 1994.
7. Murray R.K., Granner D.K., Rodwell V.W. “Harper's illustrated biochemistry.” Lange Medical Books. New York 2006.
8. Materiały informacyjne ALBION Laboratories.

SPIS TREŚCI

1.	<i>Leszek Paradowski, Radosław Kempański</i> Czy choroba wrzodowa może być uleczalna.....	5
2.	<i>Halina Grajeta</i> Bioprzyswajalność żelaza w zależności od składu diety	15
3.	<i>Stanisław Ryng</i> Postępy w poszukiwaniu nowych leków immunosupresyjnych	25
4.	<i>Krzysztof Matusiewicz</i> Najczęstsze choroby układu oddechowego u dzieci i możliwości farmakoterapii.....	35
5.	<i>Magdalena Hurkacz</i> Znaczenie farmakologii społecznej we współczesnej farmacji.....	45
6.	<i>Aleksandra Łacko</i> Powikłania ze strony przewodu pokarmowego u chorych leczonych cytostatykami.....	51
7.	<i>Ewa Jaźwińska-Tarnawska</i> Optymalizacja terapii lekami kardiologicznymi stosowanymi w praktyce onkologicznej.....	61
8.	<i>Kuczyński Sebastian, Bobkiewicz-Kozłowska Teresa, Szulc Michał, Cenajek-Musiał Danuta, Słoma Kuczyńska Justyna</i> Dermokosmetyki i ich zastosowanie w wybranych schorzeniach skóry.....	73
9.	<i>Sławomir Ambroziak</i> Chelaty aminokwasowe z jonami metali jako suplement diety.....	81

JEDYNY PRAWDZIWY CHELAT MAGNEZU!!!



w trosce o Wasze zdrowie

depresja?
niepokój?
nerwowość?
bolesne skurcze?
mrowienie kończyn?

jeśli na chociaż jedno z tych pytań Twoja odpowiedź brzmi: tak, może to świadczyć o braku **MAGNEZU** w Twoim organizmie.



Chela-Mag B6®

to unikalny preparat mineralny zawierający wysokoprzyswajalny magnez w połączeniu z witaminą B6. Preparat został nagrodzony **Złotym Medalem ALBION®**. To **gwarancja wyjątkowej skuteczności** działania. Tylko suplementy oznaczone tym znakiem charakteryzują się **najwyższą biodostępnością**, przewyższając pod tym względem większość preparatów obecnych na rynku.

Pamiętaj: Kupując preparat mineralny, zawsze na opakowaniu szukaj znacznika **ALBION® MINERALS!**

Wybierz
Chela-Mag B6®!



infolinia: 0801 194242*



www.olimp-labs.com

*koszt 1 impulsu wg. taryfy operatora.