Monografia naukowa

Interdyscyplinarne problemy zdrowia i choroby

Tom III

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Nauk o Zdrowiu

Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

Monografia naukowa

Interdyscyplinarne problemy zdrowia i choroby. Tom III

Praca zbiorowa pod redakcją

prof. dr hab. Małgorzaty Żendzian-Piotrowskiej,

mgr Dominiki Malinowskiej,

dr Michaliny Krzyżak,

oraz dr hab. Mateusza Maciejczyka

Redaktorzy z Zakładu Higieny, Epidemiologii i Ergonomii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Białystok 2023

Recenzenci

Barbara Choromańska, Justyna Dorf, Katarzyna Guzińska-Ustymowicz,
Wojciech Laudański, Lucyna Ostrowska, Elżbieta Supruniuk,
Magdalena Świderska, Anna Zalewska, Ewa Żebrowska

Skład

Edyta Gołaś, Gabriela Niewierowska

ISBN – 978-83-67454-89-6

Wydanie I

Białystok 2023

FREE OF CHARGE international conference **|**
ACTIVE and **PASSIVE** participation **| HYBRID** event
online and stationary **| LANGUAGE** - English and Polish **|**
EDUCATIONAL CREDITS | certified **WORKSHOPS**

ICYS

INTERNATIONAL CONFERENCE FOR YOUNG SCIENTISTS
"BIOMARKERS OF CIVILIZATION DISEASES"

26TH APRIL, 2024

BRANICKI PALACE, BIALYSTOK

www.umb.edu.pl/en/biomarkery

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe

EPIDEMIOLOGIA

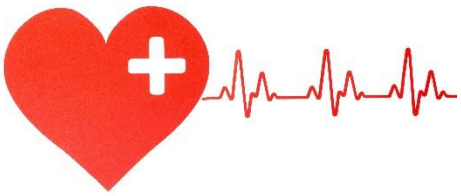
Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
166 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)

Szczegółowe informacje

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe

PROMOCJA ZDROWIA
i
EDUKACJA ZDROWOTNA



Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
146 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)

Szczegółowe informacje

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe

ZDROWIE ŚRODOWISKOWE

Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
181 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)

Szczegółowe informacje

Spis treści

Chłoniak Hodgkina – charakterystyka, diagnostyka i leczenie 8

Spondyloartropatie zapalne – interdyscyplinarny problem kliniczny 22

Choroba Alzheimera a cukrzyca – cechy wspólne, zjawisko insulinooporności mózgu, nowe strategie farmakoterapii 36

Wpływ kannabinoidów na układ sercowo-naczyniowy 54

Witaminy i mikroelementy a gojenie się ran 68

Rola i skuteczność suplementacji preparatami kolagenu 83

Ocena stopnia przygotowania pacjentów do zmiany stylu życia po operacji bariatrycznej 96

Postępowanie okołooperacyjne w wybranych chorobach cywilizacyjnych 109

Odczyny nadwrażliwości jako interdyscyplinarne zagadnienia bezpieczeństwa i opieki okołooperacyjnej 121

Aspekty monitorowania pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych 131

Zastosowanie nanotechnologii w endodoncji 142

Techniki podniesienia dna zatoki szczękowej we współczesnym leczeniu implantopotetycznym 153

Zastosowanie nanohydroksyapatytu w stomatologii zachowawczej 168

Opieka farmaceutyczna jako element terapii lekowej z punktu widzenia społecznego i ekonomicznego 181

Znaczenie opieki farmaceutycznej w pracy z pacjentem geriatrycznym 194

Opieka farmaceutyczna a efektywność terapii w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) 208

Chłoniak Hodgkina – charakterystyka, diagnostyka i leczenie

Hodgkin's lymphoma - characteristics, diagnostics and treatment

Michał Radzikowski[1*], Edyta Gołaś[1,2], Mateusz Maciejczyk[2]

[1]Studenckie Koło Naukowe „Biochemii Chorób Cywilizacyjnych" przy Zakładzie Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; m.radzikowski20@gmail.com (autor korespondencyjny)
[2]Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wprowadzenie

Chłoniak Hodgkina (z ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) po raz pierwszy został opisany w 1832 roku przez Thomasa Hodgkina, jako zespół specyficznych objawów obejmujących niebolesne, powiększone węzły chłonne i/lub śledzionę, nawracające epizody podwyższonej temperatury ciała o nieznanej etiologii, pozornie bezprzyczynową, znaczną utratę wagi i nocne poty, jak również ciągłe uczucie zmęczenia i ogólnie złe samopoczucie [1]. Analizy mikroskopowe materiałów tkankowych z węzłów chłonnych pacjentów dokonane przez Carla Sternberga w 1898 roku oraz Dorothy Reed w 1902 roku pozwoliły na charakterystykę histologiczną guza i opis typowych dla niego komórek, które od nazwisk odkrywców są nazywane komórkami Reed-Sternberg (z ang. *Reed-Sternberg cells*, RSC) [2]. HL, jako nowotwór złośliwy, ma zdolność do przerzutowania, które ze względu na umiejscowienie odbywa się zwykle drogą naczyń limfatycznych, dlatego w momencie diagnozy zdarza się, iż poza pierwotnie zajętym węzłem chłonnym także okoliczne węzły lub narządy limfatyczne mogą już zawierać komórki nowotworu [3].

Chłoniak Hodgkina jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób rozrostowych układu chłonnego w krajach zachodnich, stanowiąc 3 przypadki na 100 000 osób [4]. Wyróżnia się on dwoma szczytami zachorowania – pierwszy w drugiej dekadzie życia oraz drugi w szóstej dekadzie życia [5]. Do czynników

ryzyka powiązywanych z rozwojem HL należą: występowanie nowotworu w rodzinie (szczególnie u rodzeństwa tej samej płci [6]), ekspozycja na zakażenia wirusowe (w szczególności wirusem Epsteina-Barra (z ang. *Epstein-Barr virus*, EBV), który został znaleziony w komórkach nowotworowych chorych na HL [7]) oraz niedobory odporności [8, 9], w tym zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (z ang. *human immunodeficiency virus*, HIV), które znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia HL oraz pogarsza rokowania w przypadku rozwoju nowotworu [10, 11].

Diagnostyka HL opiera się na badaniach histopatologicznych próbek guza, który zazwyczaj lokalizuje się w węzłach chłonnych, jednak nie wykluczone jest także umiejscowienie w śledzionie, wątrobie, szpiku kostnym czy płucach. Materiałem do badań w przypadku większości chłoniaków są wałki tkankowe pobierane w trakcie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Metoda ta jest niezalecana, z uwagi na potencjalnie niską skuteczność. Dlatego też powinno być wykonane badanie histopatologiczne całej struktury (typowo dla węzłów chłonnych) lub biopsja aspiracyjna gruboigłowa, w trakcie której pobierane jest znacznie więcej materiału, niż w cienkoigłowym odpowiedniku [3, 12]. Po odnalezieniu komórek nowotworowych i określeniu ich morfologii poddaje się je testom immunohistochemicznym oraz metodom opartym na cytometrii przepływowej, co ma na celu poznanie ich dokładnego immunofenotypu, czyli profilu antygenów różnicowania komórkowego obecnych na powierzchni błon komórkowych. Na tej podstawie można określić dokładny typ chłoniaka Hodgkina i ustalić odpowiednie leczenie [13].

Podział chłoniaków Hodgkina

Z uwagi na odmienny immunofenotyp i morfologię komórek nowotworowych, jak również organizację mikrośrodowiska zgodnie z obowiązującą klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia się dwa jego typy [14].

Pierwszy z nich to typ klasyczny (z ang. *classic Hodgkin's lymphoma*, CHL) stanowiący około 85% rozpoznawanych chłoniaków Hodgkina. W jego obrębie, z uwagi na zróżnicowanie mikrośrodowiska, wyróżnia się nastepujące podtypy [13]:

- stwardnienie guzkowe (z ang. *nodular Sclerosis classic Hodgkin's lymphoma*, NSCHL) - najczęstszy podtyp CHL, dominują w nim masy kolagenowe oraz mieszany naciek zapalny z miejscowymi ogniskami martwicy,
- mieszanokomórkowy (z ang. *mixed cellularity classic Hodgkin's lymphoma*, MCCHL) – często powiązany z infekcją wirusami EBV i HIV [13, 15], obfity w komórki układu odpornościowego z przewagą histiocytów, eozynofili, neutrofili i komórek plazmatycznych,
- z zanikiem limfocytów (z ang. *lymphocyte depleted classic Hodgkin's lymphoma*, LDCHL) – podobnie, jak MCCHL powiązywany z infekcją EBV i HIV, obfitujący w histiocyty, z nielicznymi limfocytami w obrazie histologicznym,
- bogaty w limfocyty (z ang. *lymphocyte rich classic Hodgkin's lymphoma*, LRCHL) – najrzadszy podtyp, mikrośrodowisko zbudowane niemal wyłącznie z małych, formujących guzki limfocytów B.

Drugi typ HL, tzw. typ guzkowy z przewagą limfocytów (z ang. *nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma*, NLPHL), początkowo przypisany do chłoniaków Hodgkina, którego bliżej poznane właściwości jednak skłaniają ku przemianowaniu go na podtyp chłoniaka nie-Hodgkina B-komórkowego [14].

Charakterystyka komórek nowotworowych

Ocena komórek tworzących nowotwór jest kluczowa dla oceny jego typu, złośliwości histologicznej, planowanego leczenia i prognoz przeżycia. W przypadku chłoniaka Hodgkina komórki nowotworowe stanowią zdecydowaną mniejszość, od 0,5 do 2% wszystkich komórek guza [3]. Nie mniej jednak poza nimi samymi bardzo ważnym kryterium oceny złośliwości nowotworu jest także mikrośrodowisko guza (z ang. *tumor microenvironment*, TME), czyli wszystkie inne komórki składające się na guz [16, 17], które w przypadku HL stanowią dominującą część masy. Komórki nowotworowe są w stanie indukować tworzenie mikrośrodowiska poprzez wydzielanie cytokin i swoistą komunikację z innymi komórkami poprzez interakcję z cząsteczkami sygnałowymi obecnymi na powierzchni ich błon komórkowych. Mikrośrodowisko HL tworzone jest przede wszystkim przez limfocyty T CD4+ pomocnicze i CD8+ cytotoksyczne, limfocyty B, komórki NK, makrofagi, komórki dendrytyczne, mastocyty, neutrofile, eozynofile i fibroblasty. Prawdopodobnie najważniejszą cechą TME jest ochrona nielicznych komórek nowotworu, stanowiąc barierę, przez którą utrudnione jest przenikanie np. leków cytotoksycznych stosowanych w leczeniu HL [3], co sprzyja rozwojowi chłoniaka. Z uwagi na trudność rozwoju komórek nowotworowych wyekstrahowanych z guza i przeszczepionych do organizmów pozbawionych komórek natywnego mikrośrodowiska można wywnioskować, iż jest ono niezbędne komórkom nowotworowym do wzrostu [4]. Co więcej, wykazano, iż komórki chłoniaka są w stanie rekrutować do swojego otoczenia limfocyty o specyficznym immunofenotypie [18].

Typ klasyczny

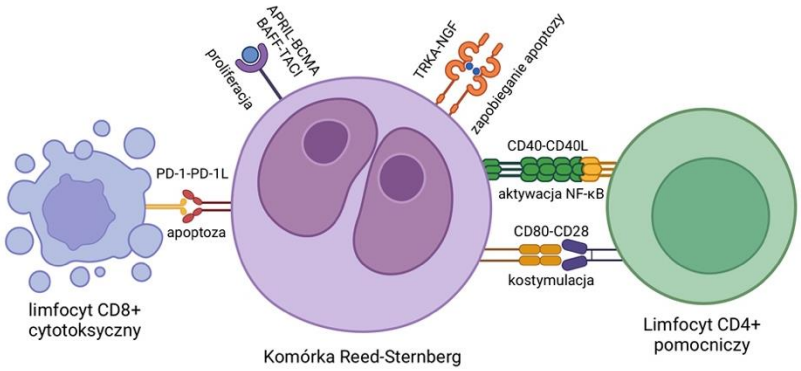
Typowymi komórkami dla klasycznego chłoniaka Hodgkina są komórki Reed-Sternberg. Morfologicznie znacznie odstają od swojego otoczenia; są stosunkowo duże (do 45 μm średnicy), z obfitą, zasadochłonną lub amfofilową cytoplazmą, mają zazwyczaj dwa osobne jądra, o często nieregularnym obrysie,

lub jedno dwupłatowe, z kwasochłonnym jąderkiem w każdym z płatów. Jednojądrowe warianty RSC nazywane są komórkami Hodgkina i często w opisie są uwzględniane jako jedna grupa określana komórkami Hodgkina i Reed-Sternberg (z ang. *Hodgkin and Reed-Sternberg cells*, HRSC) [19]. Podobnie jak wszystkie komórki ustroju odznaczają się one obecnością na swojej powierzchni specyficznych antygenów różnicowania komórkowego (z ang. cluster of differentiation, CD), określanych także jako cząsteczki lub molekuły sygnałowe, które mają duże znaczenie w diagnostyce i leczeniu HL. Należą do nich m.in.:

- antygen różnicowania komórkowego CD30 – aktywowany przez swoisty lignad, czyli związek zdolny do łączenia się z określonym receptorem, tutaj antygen CD30L mastocytów i eozynofili, najbardziej charakterystyczny dla CHL, obecny konstytutywnie razem z cząsteczką sygnałową CD15,
- molekuły sygnałowe CD54, CD40 i CD80 – pobudzane odpowiednio przez ligandy CD 18/11a, CD40L i CD28 limfocytów T CD4+ pomocniczych. Połączenie CD40-CD40L prowadzi do aktywacji jądrowego czynnika wzmacniacza transkrypcji łańcuchów lekkich kappa aktywowanych limfocytów B (z ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF-κB), który jest kluczowy w przeżyciu i proliferacji komórek. Natomiast połączenie CD80-CD28, które w warunkach prawidłowych obserwowane jest między limfocytami B i T pomocniczymi, jest silnym kostymulantem oraz wskazuje na B-limfocytarne pochodzenie nowotworu,
- antygen dojrzewania limfocytów B (z ang. *B-cell maturation antigen*, BCMA), transbłonowy aktywator i modulator wapnia oddziałujący z ligandem dla cyklofiliny (z ang. *transmembrane activator calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor*, TACI) i kinaza A receptora tropomiozyny (z ang. *tropomyosin receptor kinase A*, TRKA) – stymulowane przez neutrofile poprzez kolejno ligand indukujący proliferację (z ang. *a proliferation inducing ligand*, APRIL), czynnik

aktywujący limfocyty B (z ang. *B-cell activating factor*, BAFF) oraz czynnik wzrostu nerwów (z ang. *nerve growth factor*, NGF). Połączenia BCMA-APRIL i TACI-BAFF stymulują proliferację, natomiast TRKA-NGF chroni RSC przed apoptozą [20, 21, 22, 23, 24],

- receptory dla interleukiny 3, 7 i 15,
- ligandy receptora programowanej śmierci 1 (z ang. *programmed death receptor 1 ligand*, PD-L1) oraz receptora indukującego apoptozę Fas (z ang. *Fas receptor ligand*, FasL), które wywołują apoptozę limfocytów T CD8+ [3].



Rycina 1. Niektóre antygeny różnicowania komórkowego obecne na komórkach Reed-Sternberg i efekty ich stymulacji. Wykonano przy użyciu BioRender.com.

Warto tu także wspomnieć o obecności rearanżacji genów regionów zmiennych łańcuchów lekkich i ciężkich dla immunoglobulin, która pozwoliła na zdefiniowanie pochodzenia RSC jako pochodnych limfocytów B z centr namnażania[25]. W procesie odróżnicowywania utraciły one antygen różnicowania komórkowego dla białka fosfatazy tyrozynowej typu receptora C, określanego jako wspólny antygen białych krwinek (z ang. *leucocyte common antigen*, LCA), czyli

antygen różnicowania komórkowego CD45. Ponadto, w stosunku do prawidłowych limfocytów B, RSC nie wykazują także ekspresji dla antygenu limfocytów B fazy pro-B, określanego jako molekuła sygnałowa CD20 i receptora limfocytów B (z ang. *B-cell receptor*, BCR) [3]. RSC wyróżniają się znaczą heterogennością pod względem swojego immunofenptypu i mogą posiadać na swojej powierzchni antygeny charakterystyczne także dla innych komórek układu odpornościowego, jak np. molekuła sygnałowa CD3 i białko NOTCH1 (z ang. *neurogenic locus notch homolog protein 1*), typowych dla limfocytów T [26], co z jednej strony może utrudniać (z uwagi na lepsze przystosowanie do odpierania działania układu immunologicznego i leków), a z drugiej natomiast ułatwiać leczenie (stanowiąc cel dla terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych) [27].

Typ guzkowy

Komórki nowotworowe w NLPHL znacznie różnią się od komórek Reed-Sternberg w CHL. Z uwagi na nieregularny obrys jądra komórkowego określane są mianem „komórek popcornowatych" (z ang. *popcorn cells*, PC) lub też komórek z przewagą limfocytów (z ang. *lymphocyte-predominant cells*, LPC), co w kontekście profilu antygentów różnicowania komórkowego obecnych na ich powierzchni wydaje się jedną z nielicznych cech pozwalających przyporządkować NPLHL do HL. Immunofenotyp PC pod wieloma względami jest zupełnym przeciwieństwem RSC. Nie wykazują one ekspresji dla cząsteczek CD30 i CD15, dwóch sztandarowych molekuł sygnałowych w klasycznym chłoniaku Hodgkina, a także PD-L1 [28]. Ponadto na ich powierzchni obserwuje się obecność typowych dla limfocytów B antygenów różnicowania komórkowego, jak CD20 i BCR, a także inne cząsteczki sygnałowe, jak CD19, CD40, CD54, CD79, i CD80/86 – przez co typ ten bywa trudny do odróżnienia od B-limfocytarnych chłoniaków nie-Hodgkina [29, 30]. PC nie są jednak tak heterogenne, jak RSC; obecność CD charakterystycznych dla innych linii komórkowych jest w tym przypadku znacznie rzadsza, niż w CHL [28].

Patogeneza

Dokładna patogeneza chłoniaka Hodgkina jest trudna do określenia. Dotychczas opisano związek przyczynowo skutkowy z infekcją onkogennym wirusem EBV, która jednak nie wyjaśnia wszystkich przypadków HL [7, 9, 31]. Wspólnym mianownikiem w przypadku EBV-dodatniego i EBV-ujemnego HL jest natomiast konstytutywna aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF-κB, która mimo iż może odbywać się innymi torami, prowadzi do podobnych efektów w komórkach [32]. Wspomniany czynnik, w warunkach fizjologicznych aktywowany jest wyłącznie po pobudzeniu limfocytu B odpowiednim sygnałem w postaci np. połączenia się określonego antygenu do receptora BCR, wykrycia lipopolisacharydu bakterii Gram-ujemnych przez swoisty receptor, czy też wskutek działania promieniowania jonizującego. Odpowiada on za procesy związane z odpowiedzią immunologiczną na potencjalnie szkodliwe czynniki, co skutkuje m. in. regulacją proliferacji, produkcją cytokin, chemokin i białek ostrej fazy, hamowaniem apoptozy, czy też indukcją angiogenezy [33]. Blokada wymienionego szlaku znacznie utrudnia rozrost nowotworu [34]. Poza tym opisano szereg innych czynników transkrypcyjnych, których zaburzenia są ważnym elementem patogenezy chłoniaka Hodgkina [3].

Struktura histologiczna chłoniaka Hodgkina jest specyficzna biorąc pod uwagę inne nowotwory układu chłonnego. Niski odsetek komórek nowotworowych w stosunku do całej masy guza, charakterystyczne utkanie mikrośrodowiska i fakt, że jest ono kluczowe w jego rozroście są flagowymi cechami HL.

Formowanie mikrośrodowiska przypadku HL jest dość złożone. Zaczyna się ono od powstawania nacieku z komórek układu odpornościowego. Wydzielane przez guz cytokiny służą do przyciągania określonych składowych układu odpornościowego, jak w przypadku rekrutacji neutrofili w miejsce toczącego się procesu zapalnego poprzez wydzielanie w nim interleukiny 8 przez miejscowe makrofagi [35]. RSC i LPC, mimo patologicznego odróżnicowania i histologicz-

nej złośliwości, nadal są pochodnymi komórek układu odpornościowego i zachowały korzystne dla siebie właściwości do wydzielania potrzebnych do przeżycia cytokin oraz obecność receptorów dla związków przyczyniających do ich przeżycia i/lub rozrostu. Komórki nowotworowe w HL wytwarzają chemokinę regulowaną przez grasicę i aktywację (z ang. *thymus and activation regulated chemokine*, TARC, określana również β-chemokiną 17) oraz β-chemokiny 5, 20 i 22, które mają za zadanie przyciągnięcie limfocytów T CD4+ regulatorowych. Te z kolei wydzielając galektynę 1 powodują produkcję interleukiny 10, która hamuje cytotoksyczne limfocyty T CD8+ i tym samym chroni RSC i LPC przed apoptozą. Również sama galektyna 1 bez udziału limfocytów T CD4+ regulatorowych hamuje limfocyty T CD8+ cytotoksyczne, podobnie jak transformujący czynnik wzrostu beta (z ang. *transforming growth factor β*, TGF-β), który razem ze wspomnianą interleukiną 10 hamuje także komórki NK. Wydzielany czynnik martwicy guza alfa (z ang. *tumor necrosis factor α*, TNF-α) stymuluje fibroblasty do tworzenia macierzy pozakomórkowej i produkcji eotaksyny (powstającej także w samych komórkach nowotworowych), która przyciąga eozynofile, stymulując RSC i LPC do wzrostu poprzez wspomnianą interakcję CD30/CD30L. Podobnie do eotaksyny działają także β-chemokina 5 i 28, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów oraz interleukina 5 i 9, które zwabiają mastocyty i limfocyty T CD4+ pomocnicze, które stymulują komórki nowotworu przez wspomniane interakcje CD54-CD18/11a, CD40-CD40L i CD80-CD28. Ponadto opisanych jest szereg innych cytokin, jak czynnik hamujący migrację makrofagów (z ang. *macrophage migration inhibitory factor*, MIF), wydzielanych przez złośliwe komórki, których działanie ma formować mikrośrodowisko korzystne do rozwoju i ochrony przez układem odpornościowym i/lub lekami [3, 27].

Szczególną rolę w patogenezie HL pełni TNF-α. Działanie tej cytokiny obejmuje m.in. aktywację oraz przyciąganie innych komórek układu odpornościowego, stymulację wytwarzania białek ostrej fazy oraz wolnych rodników tlenowych, co przyczynia się do apoptozy, nekrozy i fagocytozy obcych komórek.

Do spektrum działania TNF-α należy także wzrost insulinooporności tkanek obwodowych, co wywołuje u nich zwiększony katabolizm energetyczny, prowadzący do zwiększonego zużycia materiałów zapasowych organizmu, jak tłuszcze zmagazynowane w tkance tłuszczowej, a nawet białek budujących mięśnie szkieletowe. Wyjaśnia to jeden z objawów B chłoniaka Hodgkina – utratę masy ciała, która dalej może się przerodzić w kacheksję, czyli wyniszczenie [36, 37]. TNF-α jest także pirogenem - substancją oddziałującą na ośrodek termoregulacji podwzgórza powodując wzrost temperatury ciała, dreszcze i bóle głowy, czyli kolejne objawy B w HL [38].

Leczenie

Pierwotną metodą leczenia HL była chemioterapia z wykorzystaniem cyklofosfamidu z chlorowodorkiem chlorometyny. Związki te należą do leków przeciwnowotworowych z grupy pochodnych iperytu azotowego. Ich mechanizm działania opiera się na przyłączaniu grup alkilowych do kwasów nukleinowych w komórkach o wysokim tempie rozrostu, przez co działają nie tylko wobec komórek nowotworowych, ale także na komórki szpiku kostnego, czy tkankę nabłonkową, prowadząc do szeregu działań niepożądanych [39, 40]. Metoda ta była jednak nieskuteczna, a pięcioletnie przeżycie dotyczyło zaledwie 10% pacjentów po tej terapii [41]. Inną metodą wykorzystywaną do leczenia HL była radioterapia, choć nie znano dokładnej charakterystyki nowotworu i odpowiedniej dawki promieniowania, która miałaby działanie terapeutyczne. Wraz z rozwojem medycyny opracowano precyzyjniejsze metody naświetlania chorych na HL, uwzględniając dokładne położenie nowotworu (z ewentualnymi przerzutami) w oparciu o obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (z ang. *positron emission tomography*, PET) oraz moc otrzymywanego promieniowania. Skutkowało to znacznym wzrostem pięcioletniego przeżycia, co jednak obarczone było dużymi skutkami ubocznymi na tle radiologicznym [42]. Dopiero opracowanie łączonych chemioterapii przez Vincenta Devita oraz Gianniego Bonadonna pozwoliło na uzyskanie wysokiego odsetka pięcioletniego przeżycia

sięgającego ponad 80% i całkowitej remisji nowotworu [43, 44]. Chemioterapia w HL do dziś pozostaje leczeniem z wyboru, które zastosowane we wczesnych fazach choroby przynosi niemal 100% skuteczność [45]. Zatem chłoniak Hodgkina jest jednym z lepszych przykładów znaczącego rozwoju medycyny i metod walki ze złośliwymi nowotworami. Warto nadmienić, iż objęte procesem nowotworowym węzły chłonne powinny zostać przede wszystkim usunięte, co jednak nie zawsze jest możliwe, szczególnie w przypadku węzłów śródpiersiowych.

Przyszłością w leczeniu nowotworów wydaje się być immunoonkologia, stosunkowo nowa dziedzina nauki wykorzystująca składowe układu odpornościowego do terapii przeciwnowotworowej. Stąd ważna jest dokładna charakterystyka immunofenotypu komórek guza, ponieważ dzięki tej wiedzy możliwe jest opracowanie terapii wykorzystującej przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko określonym molekułom sygnałowym. W przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina wykorzystywany jest preparat skoniugowany o nazwie Brentuximab vedotin (BV), czyli przeciwciało anty-CD30 połączone z jednometylowaną aurystatyną E, która po przyłączeniu przeciwciała CD30 na powierzchni RSC wnika do środka komórki i tam hamuje jej podział mitotyczny poprzez rozrywanie sieci mikrotubul[46]. Innymi przeciwciałami monoklonalnymi wykorzystywanymi w terapii CHL są Nivolumab i Pembrolizumab, które są skierowane przeciwko PD-1 i znajdują zastosowanie w przypadku pacjentów niereagujących na leczenie łączoną chemioterapią i BV [47, 48]. W przypadku NLPHL najczęściej wykorzystywaną terapią jest łączona chemioterapia z Rytuksymabem, czyli przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 [45, 49].

Podsumowanie

Chłoniak Hodgkina jest chorobą o niespecyficznej manifestacji klinicznej w jej początkowych stadiach. Należy obecnie do najczęściej rozpoznawanych nowotworów układu limfatycznego. Z uwagi na różnorodność morfologiczną wyróżnia się dwa typy HL – klasyczny oraz guzkowy z przewagą limfocytów.

Mimo wysokiej złośliwości histologicznej, której sprzyja przeważająca liczba komórek mikrośrodowiska guza w stosunku do komórek nowotworowych, HL jest schorzeniem o stosunkowo dobrym rokowaniu, które z rozwojem medycyny i opracowaniem nowatorskich terapii uległo znacznej poprawie.

Piśmiennictwo

1. „T. Hodgkin, On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med Chir Soc Tr., 1832, 17: 68-114.".
2. S. Hellman, *Hodgkin lymphoma*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
3. R. Küppers, A. Engert, i M.-L. Hansmann, „Hodgkin lymphoma", *J. Clin. Invest.*, t. 122, nr 10, s. 3439–3447, paź. 2012, doi: 10.1172/JCI61245.
4. M. A. Weniger i R. Küppers, „Molecular biology of Hodgkin lymphoma", *Leukemia*, t. 35, nr 4, s. 968–981, kwi. 2021, doi: 10.1038/s41375-021-01204-6.
5. S. L. Glaser i R. F. Jarrett, „The epidemiology of Hodgkin's disease", *Baillieres Clin Haematol*, t. 9, nr 3, s. 401–416, wrz. 1996, doi: 10.1016/s0950-3536(96)80018-7.
6. S. Grufferman, P. Cole, P. G. Smith, i R. J. Lukes, „Hodgkin's Disease in Siblings", *N Engl J Med*, t. 296, nr 5, s. 248–250, luty 1977, doi: 10.1056/NEJM197702032960504.
7. L. M. Weiss, J. G. Strickler, R. A. Warnke, D. T. Purtilo, i J. Sklar, „Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease", *Am J Pathol*, t. 129, nr 1, s. 86–91, paź. 1987.
8. M. Horwitz i P. H. Wiernik, „Pseudoautosomal Linkage of Hodgkin Disease", *The American Journal of Human Genetics*, t. 65, nr 5, s. 1413–1422, lis. 1999, doi: 10.1086/302608.
9. P. G. Murray i L. S. Young, „An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma", *Blood*, t. 134, nr 7, s. 591–596, sie. 2019, doi: 10.1182/blood.2019000568.
10. „Franceschi, S., Dal Maso, L. and La Vecchia, C. (1999), Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. Int. J. Cancer, 83: 481-485.".
11. U. Tirelli *i in.*, „Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors.", *JCO*, t. 13, nr 7, s. 1758–1767, lip. 1995, doi: 10.1200/JCO.1995.13.7.1758.
12. S. M. Ansell, „Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management", *American J Hematol*, t. 95, nr 8, s. 978–989, sie. 2020, doi: 10.1002/ajh.25856.
13. H. Wang, J. P. Balakrishna, S. Pittaluga, i E. S. Jaffe, „Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era", *Br J Haematol*, t. 184, nr 1, s. 45–59, sty. 2019, doi: 10.1111/bjh.15614.
14. R. Alaggio *i in.*, „The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms", *Leukemia*, t. 36, nr 7, s. 1720–1748, lip. 2022, doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
15. R. J. Biggar *i in.*, „Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS", *Blood*, t. 108, nr 12, s. 3786–3791, grudz. 2006, doi: 10.1182/blood-2006-05-024109.
16. G. D. Prestwich, T. Ghaly, P. Brudnicki, B. Ratliff, i M. S. Goligorsky, „Bioartificial Stem Cell Niches: Engineering a Regenerative Microenvironment", w *Regenerative Nephrology*, Elsevier, 2011, s. 245–256. doi: 10.1016/B978-0-12-380928-5.10016-8.
17. N. M. Anderson i M. C. Simon, „The tumor microenvironment", *Current Biology*, t. 30, nr 16, s. R921–R925, sie. 2020, doi: 10.1016/j.cub.2020.06.081.
18. F. Wein i R. Küppers, „The role of T cells in the microenvironment of Hodgkin lymphoma", *J Leukoc Biol*, t. 99, nr 1, s. 45–50, sty. 2016, doi: 10.1189/jlb.3MR0315-136R.
19. P. Aggarwal i F. Limaiem, „Reed Sternberg Cells", w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Dostęp: 2 październik 2023. [Online]. Dostępne na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542333/
20. Y. Laâbi *i in.*, „A new gene, BCM, on chromosome 16 is fused to the interleukin 2 gene by a t(4;16)(q26;p13) translocation in a malignant T cell lymphoma", *EMBO J*, t. 11, nr 11, s. 3897–3904, lis. 1992, doi: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05482.x.

21. Y. Wu *i in.*, „Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor Superfamily Member TACI Is a High Affinity Receptor for TNF Family Members APRIL and BLyS", *Journal of Biological Chemistry*, t. 275, nr 45, s. 35478–35485, lis. 2000, doi: 10.1074/jbc.M005224200.
22. C. Bossen i P. Schneider, „BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling", *Semin Immunol*, t. 18, nr 5, s. 263–275, paź. 2006, doi: 10.1016/j.smim.2006.04.006.
23. M. P. Cancro, „The BLyS/BAFF family of ligands and receptors: key targets in the therapy and understanding of autoimmunity", *Ann Rheum Dis*, t. 65 Suppl 3, nr Suppl 3, s. iii34-36, lis. 2006, doi: 10.1136/ard.2006.058412.
24. M. C. Marlin i G. Li, „Biogenesis and function of the NGF/TrkA signaling endosome", *Int Rev Cell Mol Biol*, t. 314, s. 239–257, 2015, doi: 10.1016/bs.ircmb.2014.10.002.
25. T. Marafioti *i in.*, „Hodgkin and reed-sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription", *Blood*, t. 95, nr 4, s. 1443–1450, luty 2000.
26. R. Schmitz, J. Stanelle, M.-L. Hansmann, i R. Küppers, „Pathogenesis of Classical and Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma", *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, t. 4, nr 1, s. 151–174, luty 2009, doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092209.
27. R. Küppers, „The biology of Hodgkin's lymphoma", *Nat Rev Cancer*, t. 9, nr 1, s. 15–27, sty. 2009, doi: 10.1038/nrc2542.
28. J. R. Fromm, A. Thomas, i B. L. Wood, „Characterization and Purification of Neoplastic Cells of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma from Lymph Nodes by Flow Cytometry and Flow Cytometric Cell Sorting", *The American Journal of Pathology*, t. 187, nr 2, s. 304–317, luty 2017, doi: 10.1016/j.ajpath.2016.10.007.
29. S. Hartmann i D. A. Eichenauer, „Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: pathology, clinical course and relation to T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma", *Pathology*, t. 52, nr 1, s. 142–153, sty. 2020, doi: 10.1016/j.pathol.2019.10.003.
30. H.-J. Gruss i M. E. Kadin, „2 Pathophysiology of Hodgkin's disease: functional and molecular aspects", *Baillière's Clinical Haematology*, t. 9, nr 3, s. 417–446, wrz. 1996, doi: 10.1016/S0950-3536(96)80019-9.
31. G. Kapatai i P. Murray, „Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma", *J Clin Pathol*, t. 60, nr 12, s. 1342–1349, grudz. 2007, doi: 10.1136/jcp.2007.050146.
32. M. A. Weniger i R. Küppers, „NF-κB deregulation in Hodgkin lymphoma", *Semin Cancer Biol*, t. 39, s. 32–39, sie. 2016, doi: 10.1016/j.semcancer.2016.05.001.
33. K. Skórka i K. Giannopoulos, „Budowa i funkcje jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF-κB) oraz jego znaczenie w przewlekłej białaczce limfocytowej", *Acta Haematologica Polonica*, t. 43, nr 1, s. 54–62, sty. 2012, doi: 10.1016/S0001-5814(12)31005-0.
34. R. C. Bargou *i in.*, „Constitutive nuclear factor-kappaB-RelA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells", *J Clin Invest*, t. 100, nr 12, s. 2961–2969, grudz. 1997, doi: 10.1172/JCI119849.
35. M. Bickel, „The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation", *J Periodontol*, t. 64, nr 5 Suppl, s. 456–460, maj 1993.
36. H. T. Idriss i J. H. Naismith, „TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s)", *Microsc Res Tech*, t. 50, nr 3, s. 184–195, sie. 2000, doi: 10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H.
37. H. J. Patel i B. M. Patel, „TNF-α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications", *Life Sci*, t. 170, s. 56–63, luty 2017, doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.033.
38. A. Stefferl, S. J. Hopkins, N. J. Rothwell, i G. N. Luheshi, „The role of TNF-alpha in fever: opposing actions of human and murine TNF-alpha and interactions with IL-beta in the rat", *Br J Pharmacol*, t. 118, nr 8, s. 1919–1924, sie. 1996, doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15625.x.
39. A. Emadi, R. J. Jones, i R. A. Brodsky, „Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary", *Nat Rev Clin Oncol*, t. 6, nr 11, s. 638–647, lis. 2009, doi: 10.1038/nrclinonc.2009.146.
40. I. Khodos i S. D. Ray, „Anticancer therapeutic agents", w *Encyclopedia of Toxicology*, Elsevier, 2024, s. 549–565. doi: 10.1016/B978-0-12-824315-2.01116-7.
41. E. M. Jacobs, „Mechlorethamine HCl and Cyclophosphamide in the Treatment of Hodgkin's Disease and the Lymphomas", *JAMA*, t. 203, nr 6, s. 392, luty 1968, doi: 10.1001/jama.1968.03140060016005.
42. S. A. Rosenberg i H. S. Kaplan, „The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962–1984", *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, t. 11, nr 1, s. 5–22, sty. 1985, doi: 10.1016/0360-3016(85)90357-8.

43. G. Bonadonna, R. Zucali, S. Monfardini, M. De Lena, i C. Uslenghi, „Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP", *Cancer*, t. 36, nr 1, s. 252–259, lip. 1975, doi: 10.1002/1097-0142(197507)36:1<252::aid-cncr2820360128>3.0.co;2-7.
44. V. T. Devita, „Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease", *Ann Intern Med*, t. 73, nr 6, s. 881, grudz. 1970, doi: 10.7326/0003-4819-73-6-881.
45. S. Shanbhag i R. F. Ambinder, „Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress", *CA A Cancer J Clinicians*, t. 68, nr 2, s. 116–132, mar. 2018, doi: 10.3322/caac.21438.
46. N. M. Okeley *i in.*, „Intracellular Activation of SGN-35, a Potent Anti-CD30 Antibody-Drug Conjugate", *Clinical Cancer Research*, t. 16, nr 3, s. 888–897, luty 2010, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2069.
47. A. Younes *i in.*, „Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial", *The Lancet Oncology*, t. 17, nr 9, s. 1283–1294, wrz. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X.
48. R. Chen *i in.*, „Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma", *JCO*, t. 35, nr 19, s. 2125–2132, lip. 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
49. M. A. Fanale *i in.*, „Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma", *Blood*, t. 130, nr 4, s. 472–477, lip. 2017, doi: 10.1182/blood-2017-02-766121.

Spondyloartropatie zapalne – interdyscyplinarny problem kliniczny

Spondylarthropathies – an interdisiciplinary clinical problem

Emilia Anna Frąckiel[1*], Małgorzata Ratkiewicz[1]

[1]Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; emilia.frackiel@sd.umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

Wprowadzenie

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to grupa chorób o niejednorodnym obrazie klinicznym oraz nie do końca poznanej etiologii, do której zaliczyć możemy: zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), reaktywne zapalenie stawów, zapalenie stawów związane z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, zespół SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), spondyloartropatie niezróżnicowane. Według różnych szacunków SpA dotyka ok. 0.5% -1.9% populacji [1]. Ze względu na dominujące objawy SpA możemy podzielić na postać osiową (zajęcie głównie kręgosłupa) oraz postać obwodową (przewaga zajęcia stawów obwodowych). Początek choroby zazwyczaj przypada na wczesną dorosłość.

Zapalenie w narządzie ruchu powoduje znaczne upośledzenie jakości życia chorych na spondyloartropatie i może prowadzić do nieodwracalnego, ciężkiego uszkodzenia stawów. Efektem choroby jest niepełnosprawność, często wśród ludzi młodych, aktywnych zawodowo.

Należy zwrócić szczególną uwagę, na to, że choroby te dotyczą zazwyczaj nie tylko układu kostno-stawowego. Szacuje się że około 40% pacjentów występują zmiany pozastawowe [2]. Do tych najczęściej występujących możemy zaliczyć zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoiste zapalenia jelit oraz

łuszczycę. Jednakże chorzy na spondyloartropatie mogą doświadczać, choć rzadziej, powikłań ze strony innych narządów: serca, płuc, nerek. W związku z powyższym pacjenci z rozpoznaną SpA niewątpliwie wymagają indywidualnego interdyscyplinarnego podejścia do ich schorzenia.

Epidemiologia

Częstość występowania spondyloartropatii zależy od regionu geograficznego. Według cytowanej metaanalizy (Stolwijk et al.) występowanie SpA jest częstsze w Ameryce Północnej i Europie, niż Południowej i Południowo-Wschodniej Azji (0.2%). Brak dokładnych danych z innych rejonów świata. Wyniki te są prawdopodobnie skorelowane z rozpowszechnieniem antygenu HLAB-27 w danej populacji. Najwyższy odsetek chorych odnotowano w rdzennej populacji Arktyki (1,61%), gdzie prewalencja antygenu HLAB27 wyniosła 50% [3]. Dlatego obecność HLA-B27 można uznać za pewnego rodzaju marker prawdopodobieństwa rozwoju SpA. Antygen ten jest wykrywany u ok. 90% chorych na ZZSK oraz z nieco mniejszą częstością na inne postacie SpA. Wpływ na wyniki miały również: średni wiek oraz stosunek kobiet do mężczyzn w badanej grupie.

Chorzy na spondyloartropatie mają niższą przewidywaną długość życia. Głównymi czynnikami rokowniczymi, wpływającym na krótszą przeżywalność, są niższe wykształcenie, współchorobowość oraz wywiad endoprotezoplastyki stawu biodrowego (dane ze Szwedzkiego Krajowego Rejestru Pacjentów) [4].

Etiologia

Patogeneza spondyloartropatii nadal pozostaje niejasna i jest tematem wielu prowadzonych obecnie badań naukowych. Jedną z podstawowych teorii

tłumaczących patogenezę SpA jest zadziałanie środowiskowego czynnika spustowego na podatnego genetycznie gospodarza.

W jednym z prowadzonych badań wskazywano na protekcyjny wpływ karmienia piersią na późniejszy rozwój ZZSK, prawdopodobnie poprzez pozytywny wpływ na mikrobiotę jelitową [5]. Inni badacze sugerują, że posiadanie starszego rodzeństwa wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju ZZSK (co badacze wiążą z większym ryzykiem narażenia na infekcje). W cytowanym badaniu (Lindstorm et al) nie wykazano istotnego statystycznie wpływu typu porodu, długości ciąży, wieku matki oraz pory roku urodzenia [6]. Przebyte infekcje odgrywają kluczową rolę w patogenezie reaktywnego zapalenia stawów. Najczęstszymi znanymi czynnikami sprawczymi są w tym wypadku patogeny odpowiedzialne za infekcje układu moczowo-płciowego lub pokarmowego, takie jak: Salmonella, Chlamydia, Yersinia, Shigella, Campylobacter [7].

Na rozwój SpA wpływa również styl życia. Za modyfikowalne czynniki ryzyka możemy uznać palenie tytoniu, spożywanie alkoholu oraz otyłość (w ŁZS). Istotą choroby i jej późniejszych powikłań jest przewlekły stan zapalny indukowany przez prozapalne cytokiny (m.in. IL-6, IL-17, IL-23, TNF-alfa), będące obecnie punktem uchwytu dla nowoczesnych terapii biologicznych. W surowicy pacjentów często obserwujemy podwyższone parametry stanu zapalnego (CRP oraz OB). Nie obserwujemy natomiast obecności czynnika reumatoidalnego (RF) ani przeciwciał antycytrulinowych (anty-CCP), które są charakterystyczne dla reumatoidalnego zapalenia stawów (stąd wywodzi się nazwa spondyloartropatie "seronegatywne").

Obraz kliniczny

Jak wspomniano we wstępie spondyloartropatie to grupa chorób o zróżnicowanym obrazie klinicznym. Podstawowe objawy obejmują zapalny ból kręgosłupa oraz/lub stawów obwodowych. Objawom tym towarzyszy również

sztywność poranna oraz niekiedy objawy ogólne: zmęczenie, stany podgorączkowe, utrata masy ciała. Zapalny ból kręgosłupa definiujemy jako ból kręgosłupa występujący przez minimum 3 miesiące, który: wystąpił przed 40 r.ż,, ma podstępny początek, zmniejsza się podczas aktywności fizycznej, nie ustępuje po odpoczynku i pojawia się w nocy (często wybudza ze snu). Do postawienia rozpoznania konieczne jest wystąpienie 4 z 5 powyższych cech [8].

W przypadku zajęcia stawów obwodowych charakterystyczne jest ich asymetryczne zapalenie, zapalenie palców (dactylitis – tzw. palce kiełbaskowate) oraz zajęcie przyczepów ścięgnistych. Pod względem dominujących objawów SpA możemy podzielić na postać obwodową i osiową. Spondyloartropatie osiowe możemy dodatkowo podzielić pod względem zmian radiograficznych obecnych zajętych stawach krzyżowo-biodrowych na postać radiograficzną – zmiany widoczne na zdjęciu rentgenowskim odpowiadające zmodyfikowany Kryteriom Nowojorskim ZZSK (cechy sacroilitis co najmniej stopnia 2. obustronnie lub stopnia 3. jednostronnie) oraz na postać nieradiograficzną, gdzie zmiany uwidocznione są dopiero po wykonaniu badania MR (obecności ≥2 ognisk obrzęku szpiku kostnego (bone marrow edema, BME) w stawach krzyżowo-biodrowych (SKB) na jednym przekroju lub ≥1 ogniska na 2 kolejnych przekrojach). W tym wypadku do określenia czy mamy do czynienia z postacią radiograficzną bądź nieradiograficzną SpA ważna jest współpraca lekarz reumatologa z radiologiem.

Stopnie sacoilitis (zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych) na zdjęciu RTG:

1. zwężenie szpar stawowych,
2. nierównomierne poszerzenie szpar stawowych i sklerotyzacja brzeżna w obrębie kości,
3. nadżerki na powierzchniach kości,
4. zarośnięcie szpar stawowych.

Zmodyfikowane Nowojorskie Kryteria Diagnostyczne Zesztywniającego Zapalenia Stawów Kręgosłupa:

Kryteria Kliniczne:

1. ból w okolicy krzyżowo-lędźwiowej utrzymujący się przez ≥3 mies., zmniejszający się po ćwiczeniach, nieustępujący w spoczynku,
2. ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej,
3. ograniczenie ruchomości klatki piersiowej w porównaniu ze stanem prawidłowym dla wieku i płci.

Kryterium Radiologiczne:

1. obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2–4 stopnia lub jednostronne 3–4 stopnia,
2. rozpoznanie pewne – spełnione kryterium radiologiczne i ≥1 kryterium kliniczne,
3. rozpoznanie prawdopodobne – spełnione 3 kryteria kliniczne lub tylko kryterium radiologiczne.

(źródło: https://www.mp.pl/interna/table/B16.16.11-1. na dzień 27.08.2023r.)

Powszechnie przyjęło się, że na SpA chorują częściej mężczyźni, jednakże obecnie wiele wskazuje na to, że u kobiet rozpoznanie jest po prostu stawiane rzadziej i z opóźnieniem, co może być związane z częstszą u kobiet postacią nieradiograficzną SpA. Pacjenci z radiograficzną i nierodiagraficzną postacią SpA mają podobną prewalencję występowania pozastawowych manifestacji choroby [9]. Do oceny aktywność choroby w codziennej praktyce klinicznej wykorzystywane są liczne skale takie jak BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – w postaci osiowej lub DAS (Disease Activity Score), DAS28 – w postaci obwodowej.

Objawy podstawowe

Powikłania oczne

Najczęstszym powikłaniem spondyloartropatii jest zapalenie błony naczyniowej oka. Ma ono zwykle gwałtowny początek i dotyczy najczęściej jej przedniego odcinka (tzw. AAU – acute anterior uveitis). Niekiedy może być pierwszym objawem SpA. W zależności od piśmiennictwa dotyka 6-30% pacjentów [10]. W ZZSK i reaktywnym zapaleniu stawów zwykle jest jednostronne, często nawraca i może zajmować drugie oko, rzadko dochodzi do równoczesnego zajęcia obu oczu [11]. Zapalenie błony naczyniowej związane z niezróżnicowaną spondyloartropatią, ŁZS, towarzyszącą przewlekłą chorobą zapalną jelit wykazuje większą tendencję do zajęcia tylnego bieguna, obustronności i przewlekłości [12]. Objawami klinicznymi są ból i zaczerwienienie oka, światłowstręt, spadek ostrości widzenia oraz łzawienie. W badaniu okulistycznym stwierdza się wąską i słabo reagującą na światło źrenicę, w lampie szczelinowej widoczne są osady na rogówce, wysięk włóknisty w komorze przedniej i może dojść do wytworzenia rozległych zrostów tylnych. Wskutek nieodpowiednio leczonego lub nawracającego ostrego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej może dojść do rozwoju zaćmy i ślepoty.

Objawy oczne pod postacią zapalenia spojówek są jednym z kryteriów klasyfikacyjnych reaktywnego zapalenia stawów. Objawy są zwykle mało nasilone, występują pod postacią zaczerwienienia, łzawienia, rzadko obrzęku powiek, często występują jako wczesny objaw choroby. Na ogół ustępują samoistnie po tygodniu i nie wymagają leczenia, ale mogą utrzymywać się nawet przez kilka miesięcy.

Choroby zapalne jelit

Szacuje się, że zapalenie błony śluzowej jelit występuje u 70% pacjentów z ZZSK. W około 5% przypadków dochodzi do jej przejścia w nieswoistą chorobę zapalną jelit (IBD). W ZZSK obserwujemy obecną również w IBD dysbiozę jelit (jakościową lub ilościową nierównowagą mikrobiologiczną). Prowadzone badania, wskazują na prawdopodobny związek między zapaleniem jelit a ZZSK.

Pacjenci z rozpoznaną przedradiologiczą SpA oraz potwierdzonymi zmianami zapalnymi jelit w badaniu mikroskopowym wykazywali większe ryzyko progresji do ZZSK niż chorzy u których takich zmian nie wykazano. Wykazano korelację pomiędzy występowaniem przewlekłych zmian zapalnych w jelicie a zajęciem obrzęku szpiku kostnego obserwowanym w badaniu MRI stawów krzyżowo-biodrowych. Natomiast u pacjentów z wczesną spondyloartropatią występowanie takich czynników jak wysoki wskaźnik BASDAI, płeć męska, młody wiek, znaczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa sprzyja wystąpieniu zmian zapalnych w jelicie. Brak jest jednoznacznych doniesień na wpływ stosowania NLPZ w przebiegu spondyloartropatii a występowaniem klinicznie niemej enteropatii. Obecne zalecenia ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) sugerują ograniczenie do minimum stosowania tych leków, szczególnie u pacjentów z oporną na leczenie chorobą Leśniowskiego-Crohna [11].

Skóra

Łuszczycowe zapalenie stawów bardzo często występuje z łuszczycą skóry. Zmiany skórne w 60-80% wyprzedzają objawy ŁZS, w 10-20% pojawiają się jednocześnie, natomiast u 10-20% łuszczycowe zapalenie stawów występuje bez obecności zmian skórnych. Łuszczyca występuje najczęściej pod postacią łuszczycy plackowatej jako czerwonawe lub czerwonobrunatne, lekko uniesione wykwity skórne, pokryte srebrzystą łuską, która może łuszczyć się

i powodować świąd. Zmiany chorobowe mogą występować wszędzie, jednak najbardziej charakterystyczne jest zajęcie kolan, łokci, owłosionej skóry głowy. Zmiany paznokci występują u 80% pacjentów z ŁZS, prezentują się jako objaw naparstka, onycholiza, trachyonychia czy poprzeczne rowki w płytce paznokcia określane jako linie Beau. Opisano związek pomiędzy zajęciem paznokci w przebiegu ŁZS a występowaniem zapalenia przyczepów ścięgnistych [13]. Warto zauważyć, że zajęcie paznokci, łuszczyca owłosionej głowy i łuszczyca odwrócona wskazują na zwiększone ryzyko ŁZS u pacjentów chorujących na łuszczycę. W zapaleniu stawów towarzyszącym zapalnym chorobom jelit mogą występować ziarniniakowate zmiany skórne, zazwyczaj w okolicy odbytu i przetok, rzadko spotyka się lokalizację nietypowe czyli oddalone od procesu zapalnego w jelitach. Zmiany mają postać rumieniowatego stwardnienia. W badaniu histopatologicznym opisywane są jako ziarniniakowate zapalenie okołonaczyniowe. Występują częściej jeżeli procesem zapalnym objęte jest jelito grube, nie znaleziono natomiast związku z czasem trwania, ciężkością choroby ani wiekiem chorego [11].

Piodermia zgorzelinowa jest rzadką chorobą skóry, często współwystępują m.in. z ZZSK czy zapaleniem stawów towarzyszącym zapalnym chorobom jelit. Występuje pod postacią gwałtownie szerzącego się (nawet o 1-2 cm na dobę) owrzodzenia o podminowanych brzegach, z obrzękniętym i martwiczym dnem. Owrzodzenia są bolesne, a przebieg może być piorunujący. Owrzodzenie obejmuje pełną grubość skóry i rozwija się w ciągu kilku dni. W ciężkich, nieleczonych przypadkach może odsłaniać mięśnie, powięź a nawet kość. W większości przypadków zmiany atakują kończyny dolne, ale mogą umiejscawiać się również na pośladkach, ramionach, tułowiu, głowie i szyi. Głównym objawem w piodermii zgorzelinowej jest zmieniona odczynowość skóry, tzw. patergizm - zmiany skórne powstają pod wpływem nawet niewielkich urazów [11,14].

W przebiegu reaktywnego zapalenia stawów mogą występować charakterystyczne dla tego schorzenia zmiany skórne np. Keratoderma blenorrhagicum (czyli nadmierne rogowacenie na dłoniach i stopach, które może przypominać łuszczycę) oraz cirinate balanitis (obrączkowate, rumieniowo-złuszczające się zmiany narządów płciowych i płytkie owrzodzenia żołędzi prącia) [14].

Układ sercowo-naczyniowy

Choroby dotyczące układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonu chorych na SpA. Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych rośnie prawdopodobnie w związku z przewlekłym procesem zapalnym, który sprzyja rozwojowi miażdżycy, wzrostowi ryzyka zakrzepicy, rozwoju niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD).

Istnieje silna korelacja pomiędzy występowaniem ŁSZ a zespołem metabolicznym. Zespół metaboliczny można rozpoznać gdy spełnione są 3 z 5 niżej wymienionych warunków:

1. zwiększony obwód talii (zależy od kraju pochodzenia i grupy etnicznej – w populacji europejskiej rasy białej ≥80 cm u kobiet i ≥94 cm u mężczyzn),
2. stężenie triglicerydów na czczo >1,7 mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie hipertriglicerydemii,
3. stężenie HDL-C na czczo <1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i <1,3 mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego,
4. ciśnienie tętnicze skurczowe ≥130 mmHg lub rozkurczowe ≥85 mm Hg, bądź leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego,
5. stężenie glukozy w osoczu na czczo ≥5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2.

(źródło: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.5. na 27.08.2023r.)

Korelacja ta jest związana z występowaniem przewlekłego zapalenia, które wpływa również na wzrost ryzyka zakrzepicy. Opisywane wyżej zmiany w konsekwencji prowadzą do wzrostu ryzyka incydentów-sercowo naczyniowych. Większe nasilenie zmian skórnych korelowało z wyższym BMI, otyłością brzuszną i insulinoopornością [15]. Wszystko to wiąże się z koniecznością zwrócenia szczególnej uwagi na szeroko rozumianą profilaktykę chorób sercowo-naczyniowych u chorych na SpA (edukacja, regularna kontrola lipidogramu, modyfikacja stylu życia, w razie konieczności farmakoterapia wg ogólnie przyjętych zasad).

Do najbardziej charakterystycznych chorób układu krążenia w ZZSK należy zapalenie początkowego odcinka aorty z następczą niedomykalnością zastawki aortalnej. Większość przypadków niedomykalności jest łagodna. Zmiany zapalne proksymalnego odcinka aorty prowadzą do jego włóknienia, mogą szerzyć się do lewego przedsionka obejmując też zastawkę mitralną i układ przewodzący serca. Klinicznie może się to objawiać blokiem serca [16]. Zaleca się badania przesiewowe w kierunku wydłużenia odstępu QT, ponieważ może on być powiązany z występowaniem antygenu HLA-B27 [17].

Inne powikłania

Innym możliwym, rzadko występującym powikłaniem SpA jest zajęcie nerek – uznaje się, że najczęściej nerki zajęte są w przebiegu amyloidozy, choć nowsze badania sugerują znaczący udział nefropatii IgA. Amyloidoza, związana z występowaniem procesu zapalnego stwierdzana jest u chorych z długoletnim i agresywnym przebiegiem choroby. Nefropatia związana z SpA zwykle ma cięższy przebieg niż ta sama jednostka nie związana z SpA [17]. Należy również pamiętać o nefrotoksycznym działaniu NLPZ stosowanych szeroko w leczeniu SpA. Obserwuje się również częściej u pacjentów kamicę nerkową i zapalenie gruczołu krokowego [8].

Niekiedy w przebiegu wieloletniego ZZSK obserwuje się powstawanie zmian włóknistych w płucach. Objawami są suchy kaszel oraz narastająca nietolerancja wysiłku fizycznego. Zmiany w RTG zlokalizowane są w górnych polach płuc pod postacią zmian siateczkowatych i drobnoguzkowych. U pacjentów z ograniczeniem rozszerzalności klatki piersiowej można zaobserwować w testach czynnościowych płuc zmiany o typie zaburzeń restrykcyjnych (obniżenie VC, FVC, TLC, FEV), ale z prawidłową wymianą gazową (prawidłowe DLCO).

U pacjentów z ŁZS znacznie częściej niż w populacji ogólnej występuje osteopenia i osteoporoza, które mogą manifestować się zwiększonym ryzykiem złamań. Jest to związane z aktywacją osteoklastów i osteoblastów przez przewlekły proces zapalny. Do zmniejszenia się gęstości mineralnej kości mogą przyczyniać się leki stosowane w terapii (glikokortykosteroidy, retinoidy i metotreksat) [15].

Chorzy na SpA są również narażeni w większym stopniu na rozwój zaburzeń psychicznych. Badania wykazują, że pacjenci chorujący na ZZSK cierpią na zaburzenia snu związane z przewlekłym bólem, który pojawia się często w nocy, wybudzając chorego ze snu, a także mogą być wiązane z częstszym występowaniem w tej populacji depresji i zaburzeń lękowych [18]. Wykazano że wysoka aktywność choroby (wyrażona wysokim wskaźnikiem BASDAI oraz BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Index) koreluje z wyższym poziomem lęku oraz ryzykiem depresji. Ponadto większe ryzyko rozwoju depresji mają chorzy na SpA będący palaczami tytoniu [19].

U chorych na ŁZS, u których dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń depresyjno-lękowych są często współistniejące, stygmatyzujące zmiany skórne, dane szacują występowanie depresji u 9-22% chorych a zaburzeń lękowych u 15-30%. Na obecność objawów depresji znaczący wpływ miał brak zatrudnienia. Uważa się, że również w patogenezie depresji, tak jak w wspomnianych wyżej schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, bierze udział przewlekłe zapalenie [15].

Leczenie

Obecnie dzięki ciągłemu rozwojowi medycyny możemy coraz skuteczniej leczyć pacjentów chorych na spondyloartropatię. Podstawa leczenia obejmuje niezbędną farmakoterapię, należy jednak pamiętać o równie ważnym aspekcie fizjoterapii, balneoterapii, a w razie potrzeby wsparcia psychologicznego. Pierwszoplanową rolę w opiece nad chorym sprawuje lekarz reumatolog, który powinien koordynować dalszą wielospecjalistyczną opiekę nad pacjentem. Podstawą leczenia SpA w postaci osiowej są niesteroidowe leki przeciwzapalne (pierwsza linia leczenia), a w postaci obwodowej dodatkowo DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) do których zaliczamy metotreksat, sulfasalazynę i leflunomid. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są skuteczne w redukcji objawów u ok. 50% pacjentów z osiową SpA, ale nadal nie wiadomo czy ograniczają one postęp zmian strukturalnych [20]. Przy stosowaniu leków z grupy NLPZ należy wziąć pod uwagę ich liczne możliwe działania niepożądane (zwłaszcza dotyczące przewodu pokarmowego). Przy nieskuteczności/ przeciwwskazaniach do stosowania NLPZ stosować należy inne leki przeciwbólowe: paracetamol lub opioidy. Okresowo można stosować również glikokortykosteriody, ale należy je stosować miejscowo we wstrzyknięciach dostawowych. Nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów systemowo. W wielu wypadkach takie leczenie nie jest wystarczające, wówczas konieczne jest zastosowanie leczenia biologicznego. Terapie biologiczne są obecnie w trakcie ciągłego rozwoju i niewątpliwie są przyszłością leczenia w reumatologii. Obecnie w leczeniu SpA najczęściej stosuje się leki z grupy inhibitorów TNF-alfa: adalimumab, etanercet, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab. Stosuje się również: inhibitory Il-17 (sekukinumab, iksekizumab). Inną grupą leków są tzw. celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby do których zaliczamy inhibitory kinaz janusowych: barycytynib, upadacytynib, tofacytynib. Przy rozpoczęciu leczenia, należy w miarę możliwości dokonać jego personalizacji, biorąc pod uwagę objawy współistniejące u danego chorego, dotychczasowy przebieg leczenia. W nawracającym zapaleniu błony naczyniowej oka rekomenduje się

infliksymab, adalimumab, golimumab, a nie należy stosować etanercetpu. Ważne są również preferencje pacjenta odnośnie drogi podania leku – większość preparatów podaje się drogą iniekcji podskórnych w zależności od preparatu w okresie od raz w tygodniu do raz w miesiącu, jednakże inhibitory JAK są dostępne w często preferowanej przez chorych formie tabletek. Niekiedy, w przypadku zaawansowanej destrukcji stawów, konieczne jest leczenie operacyjne – endoprotezoplastyka stawów biodrowych, osteotomia korekcyjna [20].

Podsumowanie

Nie ulega wątpliwości, iż chorzy na spondyloartropatie zapalne wymagają objęcia szeroko rozumianą opieką wielospecjalistyczną. Przede wszystkim chory powinien pozostać pod stałą opieką reumatologa koordynującego leczenie pacjenta. W zależności od indywidualnego przypadku, pacjent wymaga kontroli lekarzy specjalistów w dziedzinie okulistyki, gastroenterologii, kardiologii, dermatologii, ortopedii, rehabilitacji, jak również personelu nie lekarskiego tj. fizjoterapeutów, psychologów. Należy pamiętać, że zapewnienie choremu opieki interdyscyplinarnej w długotrwałej perspektywie przynosi korzyści również jeśli chodzi o kwestie finansowe systemu opieki zdrowotnej. SpA rozpoczyna się zwykle w młodości, odpowiednio koordynowana wielospecjalistyczna opieka medyczna pomoże pacjentowi uniknąć lub opóźnić wiele powikłań choroby, pozostać dłużej aktywnym zawodowo, uniknąć konieczności pobierania świadczenia rentalnego. Można śmiało powiedzieć, że prościej jest leczyć chorobę, w początkowym stadium, niż jej powikłania. Niezwykle istotna jest wczesna diagnostyka i rozpoznanie oraz szybkie wdrożenie wielospecjalistycznego leczenia chorych na spondyloartropatie zapalne. Kluczowe wydaje się zatem szerzenie wiedzy o tych schorzeniach, nie tylko wśród specjalistów reumatologii, lecz także wśród pozostałego personelu medycznego.

Piśmienninctwo:

1. Sen R. Goyal A, Bansal P., Hurley J.A. Seronegative Spondyloarthropathy. StatPearls. Dostęne na https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459356/. [13 August 2023].
2. Felis-Giemza A.: Spondyloartropatia a zmiany narządowe – kompleksowe podejście do pacjenta. Varia Medica 2018 tom 2, nr 1, 91-97
3. Stolwijk C., van Onna M., Boonen A., van Tubergen A.: Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Sep;68(9):1320-31.
4. Wang R., Ward MM.: Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2018 Mar;30(2):137-143.
5. Montoya J., Matta NB., Suchon P., Guzian MC., Lambert NC., Mattei JP., Guis S., Breban M., Roudier J., Balandraud N.: Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case-control retrospective study. Ann Rheum Dis. 2016 May;75(5):879-82.
6. Lindström U., Forsblad-d'Elia H., Askling J., Kristensen LE., Lie E., Exarchou S., Jacobsson L.:Perinatal characteristics, older siblings, and risk of ankylosing spondylitis: a case-control study based on national registers. Arthritis Res Ther. 2016 Jan 19;18:16.
7. Kwiatkowska B., Filipowicz-Sosnowska A.: Reactive arthritis. Pol Arch Med Wewn. 2009 Jan-Feb;119(1-2):60-5.
8. Zimermann-Górska I.: Terapia w chorobach reumatycznych. PZWL, Warszawa 2018, 331.
9. Erol K, Gok K, Cengiz G, Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Extra-articular manifestations and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. Acta Reumatol Port. 2018 Jan-Mar;43(1):32-39.
10. Rosenbaum JT. The eye in spondyloarthritis☆. Semin Arthritis Rheum. 2019 Dec;49(3S):29-31.
11. Wiland, P. Zmiany narządowe w chorobach reumatycznych, Wydawnictwo Medyczne Górnicki, 2016.
12. Bañares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Rheum Dis Clin North Am. 1998 Nov;24(4):771-84.
13. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. F1000Res. 2018 Sep 21;7:F1000 Faculty Rev-1512.
14. Rodrigues AC., Marques JC., Reis M., Góis M., Sousa H., Nolasco F.: Kidney Disease in Ankylosing Spondylitis: a case series and review of the literature. J Bras Nefrol. 2023 Jan-Mar;45(1):36-44.
15. Aydin SZ., Castillo-Gallego C., Ash ZR., Marzo-Ortega H., Emery P., Wakefield RJ., Wittmann M., McGonagle D. : Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. Dermatology. 2012;225(3):231-5.
16. Meier K., Schloegl A., Poddubnyy D., Ghoreschi K.:Skin manifestations in spondyloarthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020 Dec.
17. Majdan M., Łuszczycowe zapalenie stawów; Współczesne Spojrzenie, PZWL, Warszawa 2020.
18. Palazzi C., Salvarani C., D'Angelo S., Olivieri I. :Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2011 Oct;78(5).
19. El Maghraoui A. :Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur J Intern Med. 2011 Dec;22(6):554-60.
20. Li Y., Zhang S., Zhu J., Du X., Huang F.: Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. Arthritis Res Ther. 2012 Oct 11;14(5):R215.
21. Zou Q., Jiang Y., Mu F., Shi Y., Fang Y.: Correlation of Axial Spondyloarthritis with Anxiety and Depression. Med Sci Monit. 2016 Sep 9;22:3202-8.
22. Korkosz M., Guła Z.: Nowoczesne leczenie spondyloartropatii. Lekarz POZ. 2021;7(6).436-440 .

Choroba Alzheimera a cukrzyca - cechy wspólne, zjawisko insulinooporności mózgu, nowe strategie farmakoterapii choroby Alzheimera

Alzheimer's disease and diabetes - common features, the phenomenon of brain insulin resistance, new strategies of pharmacotherapy

Anna Bzymek[1], Anna Davtyan[1], Maciej Pasyńczuk[1], Izabela Prokop-Bielenia[2*]

[1]Studenckie Koło Naukowe Farmacji Społecznej przy Zakładzie Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
[2]Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; izabela.prokop-bielenia@umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

Wprowadzenie

W przeciągu ostatnich lat coraz częściej spotkać można określenie choroby Alzheimera mianem cukrzycy typu 3, która rozwija się w mózgu. Stwierdzenie to nie jest przypadkowe – cukrzyca typu 2 i choroba Alzheimera wykazują wiele podobieństw dotyczących między innymi czynników rozwoju, biochemii tych schorzeń, szlaków przekazywania informacji komórkowej czy występowania wspólnego receptora mózgowego, biorącego udział w rozwoju tych chorób [1]. Dodatkowo wykazano, że obie te choroby współdzielą wiele podobnych mechanizmów patofizjologicznych, które są związane z insulinoopornością, zakłóceniem sygnalizacji szlaku PI3K/AKT, szlaku mTOR, nasilonym stanem zapalnym czy zaburzeniem funkcji mitochondriów [2]. Oszacowano 2,5-krotny wzrost ryzyka rozwoju choroby Alzheimera wśród osób chorych na cukrzycę typu 2 [1].

Przedstawiona praca stanowi przegląd doniesień naukowych przedstawiających cechy wspólne obydwu jednostek chorobowych, powiązane mechanizmy ich etiologii i patofizjologii oraz potencjalnie nowe strategie farmakoterapii choroby Alzheimera wykorzystywane dotychczas w leczeniu cukrzycy typu 2.

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera jest schorzeniem neurodegeneracyjnym, którego etiologia, mimo wielu badań w tym obszarze nie została jeszcze dokładnie wyjaśniona. Zakłada się, że istotną rolę mają zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe [3]. Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną demencji na skalę globalną. Jej efektem jest utrata zdolności poznawczych spowodowana zmianami w obrębie mózgu [2]. Do uszkodzenia neuronów w przebiegu choroby dochodzi w wyniku patologicznego nagromadzenia blaszek amyloidowych i zmian neurowłókienkowych (neurofibillary tangles – NFTs). Powstawanie pierwszych związane jest z agregacją peptydów amyloidu β (Aβ), natomiast drugie tworzone są z nadmiernej fosforylacji białka Tau [3]. Ich obecność prowadzi do indukcji dysfunkcji synaptycznych i uszkodzenia neuronów. NFTs upośledzają wsteczny transport mitochondriów do synapsy i blokują system transportowy neuronu [4].

Podobieństwo pomiędzy chorobą Alzheimera i cukrzycą

Ryzyko rozwoju zarówno choroby Alzheimera jak i cukrzycy typu 2 ma związek z postępującym wiekiem chorych. Innymi najczęściej wymienianymi czynnikami są brak aktywnego trybu życia, duże spożycie tłuszczów czy otyłość z towarzyszącą insulinoopornością. W obydwu chorobach zauważa się rozwijające zespoły otępienne. Oporność na insulinę towarzyszy większości pacjentów z chorobą Alzheimera. Zaobserwowano zależność między insulinoopornością

a postępującą neurodegeneracją u osób cierpiących na obie te choroby jednocześnie – u takich pacjentów stwierdzano dysfunkcję synaps oraz zaburzenia poznawcze [1]. Oporność na insulinę w centralnym układzie nerwowym, wspólnie z występującym stanem zapalnym oraz reakcją na stres oksydacyjny, przyczyniają się do zwiększonej aktywności procesów fosforylacji, agregacji oraz polimeryzacji białka Aβ i Tau [2].

Rola stresu oksydacyjnego i dysfunkcji mitochondriów w patogenezie choroby Alzheimera

Przewlekły stan zapalny wyzwala uwalniane reaktywnych form tlenu, powoduje spadek obrony antyoksydacyjnej, czego skutkiem jest stres oksydacyjny komórek, który jest jednym z najważniejszych czynników patogennych zarówno w rozwoju chorób metabolicznych jak i neurodegeneracyjnych. Stres oksydacyjny ułatwia agregację, fosforylację i polimeryzację białek Aβ i Tau, co przyczynia się do wzrostu neurotoksyczności i nasilenia neurodegeneracji. Skutkuje to zaburzoną neuroplastycznością synaps, procesem zapalnym nerwów, dysproporcją prawidłowego poziomu neuroprzekaźników i utratą neuronów, co objawia się upośledzeniem funkcji poznawczych [5]. W badaniach na myszach wykazano, że insulinooporność miała związek z podwyższonym poziomem wskaźników uszkodzeń oksydacyjnych w komórkach kory mózgowej. Pozwala to przypuszczać, że oporność na insulinę przyczynia się do zwiększonego stresu oksydacyjnego, co z kolei może prowadzić do nasilenia procesów neurodegeneracyjnych [2].

Wykazano, że już we wczesnym stadium rozwoju choroby Alzheimera funkcjonują zaburzone mechanizmy oksydacji mitochondriów w komórkach nerwowych [2]. Neurony są wrażliwe na zmiany w obszarze bioenergetycznym, dlatego prawidłowo utrzymana funkcja mitochondriów jest kluczowym czynnikiem dla utrzymania homeostazy komórek nerwowych. Warto dodać, iż w ra-

mach badania na myszach wykazano, że niedobór AIF (białka mitochondrialnego zaangażowanego w proces apoptozy i łańcuch transportu elektronów) wiązał się z istotnymi deficytami w zdolnościach uczenia się przestrzennego oraz w funkcjach pamięci zależnych od hipokampu [5].

Zaburzenia szlaków metabolicznych w chorobie Alzheimera

Dwa najważniejsze szlaki metaboliczne, których zaburzenie ma kluczowe znaczenie w patogenezie Alzheimera to szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. phosphatidyl-inositol 3-kinases - PI3K) i kinazy białkowej serynowo-treoninowej (AKT) – szlak PI3K/AKT oraz szlak mTOR (ang. mammalian target of rapamycin) [2].

W prawidłowych, fizjologicznych warunkach szlak sygnałowy PI3K/AKT jest aktywowany przez insulinę, co wzmacnia aktywność neuroprzekaźników poprzez receptor kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), istotny dla procesów poznawczych. W przypadku oporności na insulinę, zahamowanie aktywacji kinazy 3-fosfatydyloinozytolu-4,5-bisfosforanu PI3K/AKT prowadzi do wzmożonej aktywności kinazy syntazy glikogenu 3β (GSK3-β). Kinaza ta, działając jako mediator procesów apoptotycznych, przyczynia się do zwiększonej fosforylacji białka Tau oraz gromadzenia się beta amyloidu [2].

Szlak mTOR, pełniący w organizmie między innymi rolę swoistego przełącznika miedzy anabolizmem a katabolizmem, aktywowany jest przez glukozę, aminokwasy i czynniki wzrostu, a jego kluczowym zadaniem jest uczestnictwo w gromadzeniu energii poprzez działanie insuliny, tłumienie procesów katabolicznych oraz stymulowanie reakcji zapalnych. Sygnalizacja mTOR jest kluczowa w powstawaniu i postępie cukrzycy oraz chorób neurologicznych [2].

W centralnym układzie nerwowym szlak mTOR zaangażowany jest w kształtowanie wypustek aksonalnych i dendrytycznych, proces synaptogenezy, wzrost plastyczności połączeń synaptycznych. Bierze on również udział w mechanizmach związanych z uczeniem się i kształtowaniem pamięci. Warto

dodać, że podwyższony poziom cytokin zapalnych i prostaglandyn wydzielanych przez astrocyty, stwierdzony w badaniach pośmiertnych mózgów pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera, potwierdza hipotezę związaną z aktywacją szlaku mTOR jako czynnika zapalnego [2]. Długotrwała wzmożona aktywacja przekaźnictwa mTOR obserwowana w warunkach anabolicznych ma związek z m.in. z nadmierną fosforylacją i nagromadzeniem białka Tau oraz amyloidu β w chorobie Alzheimera. Przywrócenie właściwego rytmu okołodobowego aktywacji szlaku mTOR wiązane jest z prawdopodobnymi korzyściami w terapii chorób metabolicznych i zaburzeń poznawczych [5].

Hiperglikemia a nieprawidłowości związane z naczyniami mózgowymi

Jednymi z częściej raportowanych powikłań cukrzycy typu 2 są mikro- i makroangiopatie. Powodują one zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu dystalnych części ciała, narządu wzroku oraz narządów wewnętrznych. Dysfunkcja naczyń mózgowych powoduje znaczne pogorszenie kondycji mózgu. Stan podwyższonej glikemii negatywnie wpływa na mikronaczyniowy układ mózgu, prowadząc do przekształceń w strukturze nerwowo-naczyniowej. Obejmuje to utratę spójności śródbłonka, wzmożoną grubość błony podstawnej, redukcję mieliny i neuronów, jak również zakłócenia w funkcjonowaniu astrocytów i perycytów. Wszystkie te zmiany przyczyniają się do pogorszenia zdolności poznawczych [5].

Choroba Alzheimera i cukrzyca typu 2 jako amyloidozy - podobieństwa i różnice.

Zarówno choroba Alzheimera jak i cukrzyca typu 2 zaliczana jest do chorób zwanych amyloidozami, które prowadzą do uszkodzenia narządów poprzez

nagromadzenie w nich nieprawidłowych białek – amyloidu. Uprzednio depozyty fibrylarne uważano za cechę swoistą choroby Alzheimera, jednak odnaleźć je można także w innych narządach, na przykład w trzustkach diabetyków. W trzustce (w cukrzycy typu 2) i mózgu (w chorobie Alzheimera) dochodzi do magazynowania depozytów białek fibrylujących jako amyloidowe złogi o wysoce uporządkowanej strukturze fibrylarnej. Tworzone depozyty charakteryzuje duże podobieństwo morfologiczne i fizyko-chemiczne. Amyloid występujący w trzustce oraz mózgu posiada 38% podobieństwa budowy aminokwasowej, 25% podobieństwa sekwencyjnego i 50-procentową identyczność. Jego głównym składnikiem budulcowym w mózgu jest beta-amyloid, z kolei w trzustce składowe białkowe mogą być różne, przy czym w cukrzycy typu 2 tworzy go amylina. Samo formowanie fibryli zapoczątkowane jest wytworzeniem form oligomerycznych agregujących peptydów. Są one cytotoksyczne i uszkadzają komórki mózgu oraz trzustki, co prowadzi do zaburzenia funkcjonowania narządów, zaniku ich struktur, a na koniec zastąpieniem ubytku masy narządu poprzez formacje złogów amyloidowych [1].

Obecność hiperfosforylowanego białka Tau w obydwu schorzeniach

Wewnątrzkomórkowe splątki białka Tau znajdujące się w obrębie neuronów są charakterystyczną cechą choroby Alzheimera. Prawidłowo funkcjonujące białko Tau jest odpowiedzialne za stabilizację mikrotubul. W komórkach zostaje poddane licznym modyfikacjom potranslacyjnym. Największe znaczenie ma fosforylacja - biorą w niej udział kinaza syntazy glikogenowej - GSK3 oraz Cdk5. W chorobie Alzheimera obserwuje się zjawisko hiperfosforylacji białka Tau, które w tej postaci traci powinowactwo do mikrotubul. Dochodzi do zaburzenia ich funkcjonowania, a w następstwie upośledzenia transportu neuronalnego. Skutkuje to obumieraniem neuronów [6, 7].

Należy zwrócić uwagę, że u osób chorych na Alzheimera zlokalizowano depozyt fosforylowanego białka Tau nie tylko w obrębie mózgu, ale także w innych narządach np. trzustce [8]. Również u chorych na cukrzycę typu 2 wykryto depozyty hiperfosforylowanego białka Tau znajdujące się w obrębie trzustki [9].

Odpowiedź zapalna w trzustce i mózgu

W chorobie Alzheimera obserwowany jest przewlekły stan zapalny indukowany przez kilka mechanizmów. Obecność stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowych jak i poza nim jest dodatnio skorelowania z pogorszeniem funkcji poznawczych. Jednym z mechanizmów zapalenia jest obecność agregatów białka, których nagromadzenie aktywuje mikroglej, który wytwarza następnie duże ilości cytokin (TNF-α i -β, IL-1, -6, -10, -18 oraz IFN-a i -b). Cytokiny prozapalne z kolei pobudzają astrocyty do produkcji białek prozapalnych ROS i NO [10]. Ponad to akumulacja amyloidu powoduje nasilenie stresu oksydacyjnego [11]. Czynniki te przyczyniają się do rozwoju stanu zapalnego w mózgu, który utrzymuje się wraz z obecnością blaszek starczych [12].

Zaburzenia metaboliczne w tkankach tłuszczowych obserwowane w przebiegu cukrzycy typu 2 i insulinooporności są powodem utrzymywania się stałego stanu zapalnego w narządach i tkankach. Powstaje on m.in. na skutek wytwarzania cytokin prozapalnych – TNF-α, IL-6 - przez adipocyty oraz makrofagi [13, 14] . Krążące cytokiny indukują stan zapalny w tkance tłuszczowej, a następnie prowadzą do ogólnoustrojowego niskiego stanu zapalnego organizmu. Cytokiny powodują nieprawidłowe związanie receptora insulinowego IRS, co prowadzi do aktywacji kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK3). Izoforma GSK3-β bierze udział w procesie patologicznej fosforylacji białka Tau [15]. Wykazano, że prawidłowo działająca insulina obniża aktywność GSK3, tym samym obniżając fosforylację białka Tau, którego formy fosforylowane biorą dział w procesach neurodegeneracyjnych [16].

Receptor AMY3

Elementem łączącym neurotoksycznie działającą amylinę i peptyd Aβ42 jest receptor amyliny AMY3. Działanie amyliny w organizmie ma miejsce poprzez oddziaływanie z receptorami, które występują m.in. na komórkach beta wysp trzustki, a także na receptorach obecnych w komórkach ośrodkowego układu nerwowego. Ważnym aspektem jest to, że receptory amyliny występują w obszarach mózgu, które nie podlegają działaniu bariery krew-mózg, a dokładniej w tzw. narządach okołokomorowych. Są to stosunkowo niewielkie fragmenty, umiejscowione w ścianach układu komorowego mózgu, gdzie budowa naczyń krwionośnych pozwala na swobodny dostęp substancji o większych rozmiarach, w tym peptydów i białek. Wśród obszarów, w których wykryto receptory amyliny, znajdują się narząd podsklepieniowy (SFO), narząd naczyniowy blaszki czworaczej (OLVT) oraz fragment tylnej części mózgowia, zlokalizowany na dnie komory czwartej, znany jako pole najdalsze rdzenia przedłużonego (AP). Ten ostatni obszar jest szczególnie ważny, gdyż amylina docierająca z wysp Langerhansa i krążąca we krwi ma do niego łatwy dostęp. Receptory dla amyliny mają również swoją lokalizację w miejscu, gdzie występuje bariera krew-mózg. W tych regionach, oddziaływanie amyliny na receptory jest niezwykle swoiste [1].

Zbadano, iż receptor AMY3 stanowi wspólny punkt połączenia zarówno dla amyliny, jak i peptydu Aβ. Wykazano, że podanie do obszaru AP mózgu szczura substancji blokującej działanie receptorów amyliny o symbolu AC187, znosi wiele efektów fizjologicznych, które zwykle przypisuje się działaniu amyliny [1].

Korelacja między insuliną a GSK3 – wpływ na rozwój choroby Alzheimera i cukrzycy typu 2

W przebiegu obydwu chorób istotną rolę odgrywa insulina, która oprócz kontrolowania poziomu glukozy w organizmie bierze udział w szlakach metabolicznych prowadzących do powstania depozytów amyloidu oraz hiperfosforylowanego białka Tau. Drugim ważnym elementem jest kinaza syntazy glikogenowej - GSK3. Odpowiada ona za fosforylację białka Tau, trawienie białka APP i formowanie białka Aβ [1].

GSK3 jest kinazą serynowo-treoninową zaangażowaną w regulację wielu szlaków biochemicznych/molekularnych takich jak: stabilność mRNA, aktywność, lokalizację i degradację białek, metabolizm glukozy oraz procesy związane z aktywnością mitochondriów. Co za tym idzie ma wpływ na rozwój wielu powszechnych chorób: neurodegeneracyjnych, cukrzycy, insulinooporności, chorób zapalnych (RZS). Zwiększona ekspresja lub hiperaktywność GSK3 objawia się w cechach wspólnych cukrzycy i choroby Alzheimera [1, 17].

GSK3 występuje w dwóch izoformach: GSK3α oraz GSK3β, przy czym forma beta zlokalizowana jest głównie w komórkach układu nerwowego - neuronach. Insulina oddziałuje supresyjnie na aktywność kinazy GSK3β tym samym zmniejszając fosforylację białka Tau, którego obecność prowadzi do powstania zmian neurozwyrodnieniowych. Obniżona aktywność GSK3β może także hamować amyloidogenną proteolizę białka APP, w wyniku której powstają złogi blaszek β-amyloidu (Aβ). U pacjentów z chorobą Alzheimera oraz w starzejących się organizmach zaobserwowano obniżenie poziomu insuliny i receptora insulinowego, przez co dochodzi do zniesienia hamującego aktywność kinazy GSKb działania insuliny, co może wpływać na rozwój amyloidozy i odkładania depozytów białka Tau w neuronach mózgu [15].

Wpływ insulinooporności na odkładanie amyloidu

Insulina degradowana jest przez insulizynę (insulin degrading enzyme – IDE). Jest to metaloproteinaza odpowiedzialna za rozkładanie i regulację poziomu wielu peptydów, przede wszystkim insuliny. Jej substratem jest także amylina oraz β-amyloid. Ma więc kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy, ale też prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego [18, 19]. IDE spełnia funkcje degradującą zarówno w obrębie mózgu jak i trzustki chroniąc te narządy przed formowaniem i odkładaniem się w nich złogów amyloidu [1]. Pacjenci chorzy na Alzheimera posiadają obniżoną aktywność tego enzymu, z kolei mutacje genów odpowiedzialnych za jego ekspresje przyczyniają się do symptomów przypominających cukrzycę typu 2. Badacze zaobserwowali, że przy zwiększeniu aktywności IDE u myszy transgenicznych spada poziom beta-amyloidu [20].

W organizmie, w stanie homeostazy powinowactwo do insulizyny insuliny, β-amyloidu i amyliny jest zrównoważone, a enzym może efektywnie degradować każdy z trzech substratów. Zachwianie równowagi poziomu insuliny w ustroju ma wpływ na funkcjonowanie insulizyny, a co za tym idzie również na efektywną degradacje beta-amyloidu. W przebiegu insulinooporności, gdy w organizmie występuje nadmiar insuliny, zachodzi zjawisko kompetycji o związanie enzymu. Występuje nierównowaga między substratami tj. dużą ilością insuliny a beta-amyloidem bądź amyliną. W takich warunkach hiperinsulinemia promuje zwiększone odkładanie beta-amyloidu/amyliny [1].

Wpływ enzymów degradujących APP na rozwój cukrzycy i choroby Alzheimera

APP jest białkiem prekursorowym beta-amyloidu. Podlega ono różnym szlakom degradacji, przede wszystkim z udziałem sekretaz: α-sekretazy, β-se-

kretazy i γ-sekretazy, ale także presenilin i neprylizyny. Ich nieprawidłowa aktywność może mieć związek z rozwojem choroby Alzheimera oraz cukrzycy typu 2 [1, 21].

Beta-amyloid powstaje w przypadku nadmiernego przetwarzania przez β-sekretazy i γ-sekretazy. Tworzą się wtedy krótkie fragmenty Aβ, które agregują i tworzą blaszki amyloidowe charakterystyczne dla Alzheimera [21].

Neprylizyna bierze udział w procesie trawienia białek beta-amyloidu w mózgu. Oddziałuje poprzez hydrolizę wiązań peptydowych cząsteczki beta-amyloidu, co skutkuje powstaniem krótszych, mniej szkodliwych fragmentów. Niestety jej ilość zmniejsza się wraz z wiekiem, który jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby Alzheimera oraz cukrzycy. Badania sugerują, że obniżona aktywność neprylizyny może wpływać na nadmierną akumulację Aβ i sprzyjać rozwojowi choroby Alzheimera [1, 22].

Zaburzone usuwanie fibrylujących peptydów w chorobie Alzheimera i cukrzycy typu 2

W przypadku obydwu jednostek chorobowych wykryto zaburzenie procesu autofagalnego usuwania fibrylujących peptydów takich jak depozyty Aβ i hiperfosforylowanego białka Tau oraz uszkodzonych/niespełniających swoich funkcji organelli.

U chorych na Alzheimera występuje upośledzenie szlaku usuwania fibrylujących peptydów na poziomie etapu inicjującego autofagie. Jest nim fosforylacja kinazy ULK1/2, za którą odpowiada AMPK - kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMP-activated protein kinase). Wykryto, że również u chorych na cukrzycę typu 2 występuje obniżona aktywność tej kinazy. Wpływa to na nieprawidłowe formowanie autofagosomów, co prowadzi do akumulacji amyloidu w trzustce i innych narządach. Można więc założyć, że AMPK jest kolejnym ogniwem łączącym chorobę Alzheimera i cukrzycę typu 2. Kinaza ta reguluje

wiele ważnych procesów zachodzących w komórce, szczególnie duże znaczenie ma dla prawidłowego funkcjonowania mitochondriów. Wynika to z tego, że jest zaangażowana w proces transkrypcji genów kodujących ich metabolizm. Z tego względu AMPK zasługuje na miano centralnego enzymu regulującego metabolizm komórki [1].

Badania nad aktywacją AMPK jako potencjalnej strategii w hamowaniu postępu choroby Alzheimera są aktualnie w toku, a uzyskane wyniki sugerują obiecujące korzyści tej aktywacji.

Aktualnie dostępne metody farmakoterapii choroby Alzheimera

Współczesne leki stosowane w leczeniu choroby Alzheimera działają jedynie objawowo. Wśród nich możemy wyróżnić inhibitory cholinoesterazy oraz antagonistę receptora NMDA - czyli memantynę. Pierwsza farmakologiczna grupa hamuje enzym rozkładający acetylocholinę, co w konsekwencji nasila transmisję cholinergiczną, której braki obserwujemy w postępującej chorobie Alzheimera. W Polsce dostępne są dwa leki z tej grupy - rywastygmina i donepezil. Z kolei memantyna, blokując receptor NMDA, wstrzymuje nadmierną stymulację tychże receptorów, co prowadzi do obniżenia obserwowanego w chorobie podwyższonego poziomu glutaminianu, który jest drugim, najbardziej istotnym mechanizmem w patogenezie otępienia [23].

Potencjalne nowe punkty uchwytu terapii choroby Alzheimera - insuliny oraz leki przeciwcukrzycowe

Aktualnie stosowane terapie nie są skuteczne w przyczynowym leczeniu demencji, a sama patogeneza choroby Alzheimera nie jest do końca poznana. W przebiegu licznych badań prowadzonych w celu lepszego poznania patolo-

gicznych mechanizmów występujących w chorobie Alzheimera zaczęto dostrzegać pewne powiązania i nowe punkty uchwytu w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych - mowa tu m.in. o cukrzycy oraz insulinooporności, które, jak się okazuje, są czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia otępienia. Nasuwa się więc hipoteza - czy leki stosowanie w leczeniu tych schorzeń, mogą mieć korzystny wpływ w leczeniu choroby Alzheimera?

W 2019 roku na Międzynarodowej Konferencji Stowarzyszenia Alzheimera przedstawiono wyniki badań klinicznych nad insuliną Humlin R., z których wynikło, że stosowanie jej donosowo (co zapewnia penetrację także do mózgu) działa neutoprotekcyjnie – jest formą „ochrony" przed toksycznością amyloidu oraz spowalnia narastanie zaburzeń poznawczych o 1-2 lata [24]. Badaniom klinicznym została także poddana insulina glulizynowa (wyniki nie są jeszcze opublikowane).

W 2019 roku rozpoczęto również II fazę badań klinicznych nad liraglutydem u pacjentów z łagodną postacią Alzheimera. Celem badania było porównanie zmian odkładania się białka Tau oraz poziomu amyloidu kolorowego w grupie leczonej liraglutydem i grupie, której podawano placebo. Liraglutyd, będąc agonistą receptorów GLP-1 i modulatorem kanałów jonowych, w modelu eksperymentalnym z wykorzystaniem myszy z chorobą Alzheimera, wykazywał tendencję do obniżania poziomu amyloidu β, hamowania neurozapalenia i stresu oksydacyjnego oraz zmniejszania tempa utraty neuronów [25]. Tyle korzystnych mechanizmów dla poprawy pamięci niewątpliwie skłania do pokładania dużych nadziei w postępie farmakoterapii choroby Alzheimera.

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 - „Flozyny"

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) są to względnie nowe leki, stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. Wśród nich możemy wyróżnić: dapagliflozynę, empagliflozynę, kanagliflozynę, ertugliflozynę

i sotagliflozynę. Ich mechanizm działania opiera się na hamowaniu kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, który jest obecny w kanalikach nerkowych, co powoduje zmniejszenie wychwytywania zwrotnego glukozy, a wzrost jej wydalania wraz z moczem, co jest równoznaczne z tym, że stężenie glukozy we krwi spada. Oprócz glukozy, w zwiększonej ilości jest wydalany także sód, co pociąga za sobą nasilenie diurezy, które z kolei wiąże się z obniżeniem ciśnienia tętniczego. Niewątpliwie flozyny wykazują korzystne efekty dla pacjentów, nie tylko chorujących na cukrzycę, ale i na choroby sercowo-naczyniowe. Ponadto w badaniach wykazano, że inhibitory SGLT2 zmniejszają śmiertelność, co jest jedną z kluczowych cech skutecznego leku [5].

Receptory SGLT 1 i 2 w OUN

Receptory SGLT poza nerką, występują także w ośrodkowym układzie nerwowym w dwóch typach - 1 i 2, z czego zdecydowaną przewagę ilościową mają receptory SGLT typu 1. Interesujący jest fakt, że obszary mózgu, w których znajdują się te receptory, odpowiedzialne są m.in za procesy uczenia się i homeostazę energetyczną i glukozy.

Dostępne na rynku flozyny nie są w pełni selektywne dla SLGT2; będąc rozpuszczalnymi w lipidach, bez problemu przechodzą przez barierę krew-mózg i tam działają także na receptory SGLT1 - największe powinowactwo wykazuje kanagliflozyna - dlatego to ją bierze się pod uwagę w kontekście działania neuroprotekcyjnego [5].

Neuroprotekcyjny potencjał inhibitorów SGLT2

Oprócz działania przeciwcukrzycowego, flozyny wykazują także liczne efekty plejotropowe. Jednym z nich jest neuroprotekcyjny wpływ na OUN, na co naukowcy znajdują coraz więcej dowodów w prowadzonych badaniach.

Jedno z takich badań zostało przeprowadzone na modelu mysim z chorobą Alzheimera i cukrzycą typu 2 - zwierzętom przez 22 tygodnie podawano empagliflozynę. Zaobserwowano, że oprócz utrzymania prawidłowego stężenia glukozy i insuliny u leczonych myszy zmniejszyła się utrata neuronów i obciążenie płytką starczą a także ilość amyloidu-β. Ponadto złagodzeniu uległy deficyty poznawcze. Co interesujące, empagliflozyna zwiększyła również poziom neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor BDNF), który jest kluczowym „białkiem pamięci", promującym także przeżycie, wzrost i plastyczność neuronów [26].

Ponadto wykazano, że kanagliflozyna i empagliflozyna, najsilniej z wszystkich flozyn, osiągają w mózgu takie stężenia, które pozwalają zahamować acetylocholinoesterazę - enzym, który hamują obecne leki stosowane w terapii choroby Alzheimera [5].

Kolejną korzyścią przynoszoną przez inhibitory SGLT2 jest poprawianie wrażliwości mózgu na insulinę, której zwiększony poziom przyczynia się do patologii choroby otępiennej. Blokowanie receptora SGLT2 zmniejszyło aktywność sygnalizacji kinazy syntazy glikogenowej 3-β (GSK3-β) oraz fosforylację białka Tau i gęstość blaszek starczych. Efektem tej inhibicji receptorowej jest poprawa funkcji poznawczych [5].

Wpływ inhibitorów SGLT2 na proces zapalny i stres oksydacyjny w OUN

Inhibitory SGLT2 zmniejszają ekspresję cytokin prozapalnych, w tym tych najbardziej kluczowych, takich jak TNF-α czy interleukiny-6. Wykazano, że 2-letnia terapia kanagliflozyną powodowała obniżenie stężenie IL-6 w surowicy spadło aż o 26,6%. Oprócz zmniejszania ekspresji cytokin, flozyny promują także polaryzację makrofagów w kierunku typu M2, które posiadają właściwości przeciwzapalne - jest to kolejna cecha przemawiająca za łagodzeniem stanu zapalnego w OUN przez flozyny [5].

Oprócz hamowania aktywności cytokin prozapalnych flozyny mają swój udział w leczeniu przewlekłego stanu zapalnego poprzez łagodzenie stresu oksydacyjnego i hamowanie uwalniania reaktywnych form tlenu. Najsilniejsze właściwości wykazała empagliflozyna, która znacznie zwiększa ekspresję leukocytów enzymów antyoksydacyjnych oraz zmniejszała prooksydacyjny enzym – mieloperoksydazę [5].

Inhibitory SGLT2 a molekularny szlak mTOR w chorobie Alzhiemeira

Inhibitory SGLT2 prawdopodobnie mogą zmniejszać przewlekłą regulację w górę szlaku mTOR. Jak wiadomo, przez mechanizm działania flozyn, glukoza jest wydalana wraz z moczem, ale zauważono, że jednocześnie aktywują one rozkład glikogenu i zwiększają endogenną produkcję glukozy na czczo, co prowadzi do przejścia organizmu na metabolizm kataboliczny zależny od utleniania kwasów tłuszczowych. Ten proces powoduje, że zmniejsza się poziom insuliny i aminokwasów, które są „siłą napędową" szlaku mTOR, więc końcowym efektem jest tłumienie sygnalizacji mTOR i przywracanie go do prawidłowego rytmu, co może być korzystnym zjawiskiem dla pacjentów z Alzheimerem [5]. Wyniki uzyskiwane w badaniach inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego-2 wydają się być obiecujące i otwierają nową perspektywę w leczeniu choroby Alzheimera.

Podsumowanie

W oparciu o zebrane naukowe dowody, niewątpliwie można stwierdzić wiele podobieństw między chorobą neurodegeneracyjną jaką jest Alzheimer a chorobą metaboliczną - cukrzycą. Podobieństwo mechanizmów, szlaków, receptorów jest bardzo ważne, ponieważ na tej podstawie można szukać i badać nowe rozwiązania i wykorzystywać nowe leki lub wprowadzać nowe wskazania,

zwłaszcza w kontekście chorób, które obecnie są nieuleczalne i dotykają coraz większą ilość pacjentów, zmniejszając komfort życia i utrudniając wykonywanie podstawowych czynności życiowych. Na podstawie badań nad insulinami, inhibitorami SGLT-2 i pozostałymi lekami przeciwcukrzycowymi, w kontekście terapii choroby Alzheimera, można stwierdzić ich korzystny wpływ w patogenezie schorzenia. Jednak potrzeba kontynuacji badań na szerszą skalę w celu ustalenia, czy wymienione mechanizmy są istotne klinicznie i czy faktycznie terapia tymi lekami byłaby skuteczna, bezpieczna i opłacalna.

Piśmiennictwo

1. Marszałek M.: Diabetes type 2 and Alzheimer disease - one or two diseases? Mechanisms of association; Postepy Hig Med Dosw. 2013; 67: 653-671.
2. Lato M., Iberszer K., Litwiniuk M., Zaniuk M., Hurkała K., Antonik D., Denys B., Góra K., Zdziennicki W., Zimnicki P.: The use of SGLT2 inhibitors in the treatment of cognitive disorders. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 25(1): 27-39.
3. Knopman D.S., Amieva H., Petersen R.C., Chételat G., Holtzman D.M., Hyman B.T., Nixon R.A., Jones D.T.: Alzheimer disease. Nat Rev Dis Primers. 2021 May 13; 7(1): 33.
4. Yu H., Wu J.: Amyloid-β: A double agent in Alzheimer's disease? Biomed Pharmacother. 2021 Jul; 139: 111575.
5. Pawlos A., Broncel M., Woźniak E., Gorzelak-Pabiś P.: Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. Molecules. 2021; 26(23): 7213.
6. Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S., M. Omar Chohan i inni: Tau pathology in Alzheimer disease and other Tauopathies. Biochim Biophys Acta. 01 2005; 1739 (2–3): 198–210.
7. Bartoszewska M.: Molekularne mechanizmy choroby Alzheimera. Postępy Biologii Komórki. 2008; 35(3): 333-350.
8. Nicolls M.R.: The clinical and biological relationship between Type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease. Curr. Alzheimer Res. 2004; 1: 47-54.
9. Miklossy J., Qing H., Radenovic A., Kis A., Vileno B., Laszló F., Miller L., Martins R.N., Waeber G., Mooser V., Bosman F., Khalili K., Darbinian N., McGeer P.L.: Beta amyloid and hyperphosphorylated Tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes. Neurobiol. Aging, 2010; 31: 1503-1515.
10. Zabłocka A.: Choroba Alzheimera jako przykład schorzenia neurodegeneracyjnego. Postepy Hig Med Dosw 2006; 60.
11. Butterfield D.A. et al.: Redox proteomics identification of oxidatively modified brain proteins in inherited Alzheimer's disease: an initial assessment. J. Alzheimer's Dis. 2006; 10(4): 391-397.
12. Leszek J.: Choroba Alzheimera: obecny stan wiedzy, perspektywy terapeutyczne. Pol. Przegl. Neurol 2012; 8(3): 101-106.
13. Hotamisligil G.S.: Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006 Dec; 444(7121): 860-7.
14. Olefsky J.M., Glass C.K.: Macrophages, inflammation, and insulin resistance. Annu. Rev. Physiol. 2010; 72: 219-246.
15. Domańska J., Mietelska-Porowska A., Wojda U.: Choroba Alzheimera jako efekt niezdrowej diety: rola insulinooporoności mózgu, Wszechświat, 2023; 124: 01-03.
16. Zhang Y., Huang N.Q., Yan F., Jin H., Zhou S.Y., Shi J.S. i wsp.: Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3β as a potential link. Behav Brain Res. 2018; 339: 57-65.
17. Hoffmeister L., Diekmann M., Brand K., Huber R.: GSK3: A Kinase Balancing Promotion and Resolution of Inflammation. Cells. 2020 Mar 28; 9(4): 820.

18. Duckworth W.C., Bennett R.G., Hamel F.G.: Insulin degradation: progress and potential. Endocr. Rev. 1998 Feb; 19(1): 6083-109.
19. Farris W. et al.: Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2003 Nov; 100(7): 4162-7.
20. Götz J., Ittner L.M., Lim Y.A.: Common features between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. Cell. Mol. Life Sci., 2009; 66: 1321-1325
21. Masters C.L., Selkoe D.J.: Biochemistry of amyloid β-protein and amyloid deposits in Alzheimer disease. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012 Jan; 2(6): a006262.
22. Iwata N. et al.: Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. Science. 2001 Oct; 292(5521): 1550-1552.
23. Wojtera M., Sobów T.: Farmakoterapia choroby Alzheimera i innych otępień w praktyce: który lek, kiedy i dla kogo?. Aktualn Neurol. 2014; 14 (4): 218–227.
24. Nowak D., Słupski W., Rutkowska M.: Nowe strategie terapeutyczne choroby Alzheimera. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 2021; 75(1): 474-490.
25. Edison P., PhD FRCPI, Imperial College London (2019). Evaluating the Effects of the Novel GLP-1 Analogue, Liraglutide, in Patients With Mild Alzheimer's Disease (ELAD Study) . Clinical Trial NCT01843075. Dostępne na: https://ichgcp.net/pl/clinical-trials-registry/NCT01843075. Data dostępu 20.08.2023.
26. Hierro-Bujalance, C., Infante-Garcia, C., del Marco, A. et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. Alzheimer's Research & Therapy 2020(12); 40.

Wpływ kannabinoidów na układ sercowo-naczyniowy

The impact of cannabinoids on the cardiovascular system

Agnieszka Polak-Iwaniuk[1*]

[1]*Zakład Fizjoterapii, Akademia Łomżyńska; agn.polak@wp.pl (autor korespondencyjny)*

Wprowadzenie

Konopie siewne (Cannabis sativa L.) znane są ludzkości od około 12 tysięcy lat. Pierwotnie wykorzystywano je jako surowiec do otrzymywania włókna oraz środek spożywczy i leczniczy [1]. Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia (z ang. World Health Organization - WHO) i Biura Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przestępczości (z ang. United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC) pozyskiwana z konopii siewnych marihuana jest aktualnie najczęściej zażywanym narkotykiem [2]. Szacuje się, iż w 2019 roku blisko 200 milionów ludzi stosowało kannabinoidy, co stanowi 4% globalnej populacji. Jest to wzrost o blisko 18% w ciągu ostatniej dekady [2]. Tym samym problem skutków zdrowotnych i społecznych wynikających z niemedycznego stosowania konopii staje się coraz bardziej powszechny.

Pierwszym odkrytym, a zarazem najbardziej znanym na świecie, psychoaktywnym fitokannabinoidem wyizolowanym z konopii siewnej jest Δ9- tetrahydrokannabinol (z ang Δ9- tetrahydrocannabinol - Δ9- THC). Niemniej roślina ta zawiera co najmniej 750 różnych substancji chemicznych i około 104 fitokannabinoidów. Nie wszystkie fitokannabinoidy wykazują działanie psychostymulujące. Przykładem jest kannabidiol (z ang. cannabidiol - CBD), który może być stosowany w różnych schorzeniach bez ryzyka wystąpienia znacznych zmian

nastroju czy utraty świadomości u pacjenta, a nawet wykorzystywany do zmniejszania psychoaktywnego efektu wywołanego podaniem Δ9- THC [3].

Wzrost zainteresowania badaniami w zakresie mechanizmu działania fitokannabinoidów doprowadził do odkrycia fizjologicznie występującego u zwierząt i ludzi endogennego układu kannabinoidowego (Rycina 1) [4].

Rycina 1. Odkrycie rodziny endokannabinoidów.

Ligandy tego układu, zwane endokannabinoidami, są neurotransmiterami produkowanymi przez mózg oraz tkanki obwodowe i oddziałują na ustrój poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami. Układ endokannabinoidowy (z ang. endocannabinoid system – ECS) jest odpowiedzialny przede wszystkim za utrzymywanie homeostazy wewnętrznej organizmu. Odgrywa kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych, włączając w to regulację apetytu, zachowań emocjonalnych, lęku, funkcji poznawczych, neurogenezy, pamięci, odczuwania bólu, metabolizmu, funkcjonowania układu immunologicznego, a także układu krążenia [4].

Endokannabinoidy i ich receptory

Endokannabinoidy, takie jak anandamid (z ang. N-arachidonoyl ethanolamine, anandamide - AEA) czy też 2-arachidonyloglicerol (2-AG) pod względem chemicznym są pochodnymi kwasu arachidonowego, który jest metabolitem fosfolipidów budujących błony komórek nerwowych. AEA syntetyzowany jest w różnych obszarach mózgu, wątrobie, nerkach, śledzionie, płucach, jądrach, a także w obrębie układu krążenia, w tym w sercu [5]. Znajdujący się w układzie krążenia AEA pochodzi z kardiomiocytów, komórek śródbłonka naczyniowego, komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych, leukocytów (neutrofilów, monocytów i makrofagów) oraz trombocytów. AEA jest syntetyzowany głównie przez hydrolizę N-acylo-fosfatydyloetanolaminy (NAPE) przez selektywną wobec NAPE fosfolipazę D. Drugi najlepiej zbadany endokannabinoid, 2-AG, jest najobficiej występującą cząsteczką tego układu w OUN. W tkankach obwodowych wytwarzany jest przez wątrobę, nerki, śledzionę, czy też płuca. Występuje również w sercu, komórkach śródbłonka naczyniowego, makrofagach i trombocytach [5]. 2-AG generowany jest w wyniku hydrolizy jego lipidowego prekursora, diacyloglicerolu (DAG) za pośrednictwem lipazy diacyloglicerolu (DAGL). Endokannabinoidy nie są magazynowane tak jak klasyczne neuroprzekaźniki, lecz wytwarzane „na żądanie" w sposób zależny od wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. Ponadto, różnią się również pod względem mechanizmu działania, gdyż jako neurotansmitery wsteczne wydzielane są przez element postsynaptyczny, a działają na receptory obecne w błonie komórkowej elementu presynaptycznego. Ilość endokannabinoidów obecnych w organizmie podlega ścisłej regulacji enzymatycznej. Głównym enzymem odpowiedzialnym za degradację AEA jest hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (z ang. fatty acid amide hydrolase – FAAH), natomiast 2-AG jest rozkładany dzięki lipazie monacyloglicerolowej (z ang. monoacylglycerol lipase – MGL) [6].

Endokannabinoidy wykazują swoją fizjologiczną funkcję po związaniu ze specyficznym dla siebie receptorem. Najlepiej do tej pory poznanymi receptorami są receptor kannabinoidowy typu I (z ang. cannabinoid 1 receptor – CB1R) oraz II (CB2R), należące do receptorów transbłonowych sprzężonych z białkiem Gi/o [7].

W wyniku aktywacji CB1R dochodzi do pobudzenia kaskady kinaz aktywowanych mitogenami (z ang. mitogen-activated protein kinases, MAPK) w wyniku zaktywowania kinazy 3-fosfatydyloinozytolu. Ponadto, w przypadku CB1R aktywacja białka Gi/o wywiera wpływ na czynność kanałów wapniowych typu N, L i P/Q oraz potasu typu A i Ir obecnych w błonach komórkowych, skutkując zamknięciem kanałów wapniowych, a otwarciem kanałów potasowych. Należy nadmienić, iż to właśnie aktywacja CB1R odpowiedzialna jest za zmiany behawioralne obserwowane po zażyciu preparatów zawierających Δ9- THC i jest związana z presynaptycznym hamowaniem uwalniania neuroprzekaźników zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym [7]. Natomiast CB2R wykazuje duży stopień ekspresji w komórkach odpornościowych, w tym również w obrębie komórek glejowych, a pod wpływem jego aktywacji hamowana jest produkcja cytokin prozapalnych oraz tłumiona odpowiedź immunologiczna. Dane literaturowe wskazują na udział kinazy białkowej C w szlaku transmisji sygnału wywołanej aktywacją CB2R, nie stwierdzono jednak by aktywacja tego typu receptora wpływała na czynność kanałów jonowych. Chociaż zarówno CB1R, jak i CB2R należą do grupy receptorów sprzężonych z białkiem G (z ang. G-Protein-Coupled Receptors – GPCRs), które od dawna uważane są za receptory zlokalizowane na powierzchni komórki, to wielu badaczy sugeruje, że receptory te mogą również lokalizować się w zewnętrznej błonie mitochondrialnej neuronów i przez to regulować neuronalny metabolizm energetyczny [8]. Ponadto, CB1R występuje w przedziałach endosomalnych i lizosomalnych. Stwierdzono również, że CB2R wykazuje ekspresję wewnątrzkomórkową w neuronach przyśrodkowej kory czołowej gryzoni i kolakalizuje się z endolizosomami w komórkach linii kostniakomięsaka człowieka, U2OS. Należy

nadmienić, iż endokannabinoidy mogą działać również poprzez receptory niekannabinoidowe, takie jak receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów (z ang. peroxisome proliferator-activated receptors – PPARs), GPCRs, receptorem waniloidowym przejściowego potencjału 1 (z ang. transient receptor potential vanilloid 1 receptor – TRPV1), czy też receptorem serotoninowym 3 (5-HT3) [7].

Endokannabinoidy a układ sercowo-naczyniowy

Wyniki licznych badań wykazały, że endokannabinoidy wywierają bezpośredni wpływ na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. W badaniu przeprowadzonych na szczurach dowiedziono, że AEA wywołuje trójfazową odpowiedź ze strony układu krążenia. Podczas pierwszej fazy obserwowana jest bradykardia i hipotensja, za którą najprawdopodobniej odpowiada aktywacja receptorów typu TRPV1. W drugiej fazie obserwuje się krótkotrwałą hipertensję, a mechanizm tej fazy obejmuje aktywację receptorów NMDA i β-adrenergicznych w OUN oraz zwężenie obwodowych naczyń krwionośnych w mechanizmie zależnym od kanałów wapniowych. Podczas trzeciej fazy dochodzi do długotrwałego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi wskutek aktywacji CB1R w sercu i naczyniach krwionośnych, co prowadzi do zahamowania odpowiedzi presyjnej i tachykardii [9]. W innym badaniu przeprowadzonym na myszach wykazano, że kwas arachidonowy będący metabolitem rozkładu AEA przez enzym FAAH, aktywując kanały potasu zależne od ATP (KATP), wykazuje działanie antyarytmiczne i kardioprotekcyjne podczas zawału mięśnia sercowego [10]. Ponadto, istnieją doniesienia wskazujące na hipotensyjny efekt wywierany przez endokannabinoidy wskutek aktywacji receptorów CB1. W doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach u których występuje samoistne nadciśnienia tętnicze (z ang. spontaneously hypertensive rats – SHRs), zastosowanie inhibitora enzymu FAAH, URB597, który wzmaga aktywację receptorów CB1 wskutek zablokowania zarówno degradacji, jak i wewnątrzkomórkowego wychwytu zwrotnego AEA,

normalizuje ciśnienie tętnicze krwi [11]. Podobną obserwację odnotowano również u szczurów z wyidukowaną, wtórną formą nadciśnienia tętniczego DOCA-salt wskutek przeprowadzenia jednostronnej nefrektomii i podawania octanu dezoksykortykosteronu wraz ze zwiększeniem podaży sodu w diecie [12]. Co interesujące, w przypadku osobników normotensyjnych nie obserwowano spadku ciśnienia tętniczego po podaniu URB597. Endokannabinoidom przypisywane są właściwości kardioprotekcyjne podczas niedokrwienia mięśnia sercowego. Potwierdzeniem tej tezy może być wynik doświadczenia przeprowadzonego na wyizolowanych szczurzych sercach poddanych niedokrwieniu. W wyniku dokonania wlewu zawierającego agonistów CB2R, 2-AG i PEA (palmityloetanolamid), w okresie 15 minut przed aż do momentu wywołania niedokrwienia odnotowano statystycznie istotną redukcję obszaru poddanego zawałowi, a także mniejszy przyrost stężenia enzymów uwalnianych z uszkodzonych kardiomiocytów, kinazy kreatynowej (z ang. creatine kinase, CK) i dehydrogenazy mleczanowej (z ang. lactate dehydrogenase, LDH) [13]. Ponadto, w eksperymencie przeprowadzonym na myszach, którym wyidukowano zawał mięśnia sercowego dowiedziono, że aktywacja CB2R przyczynia się do zmniejszenia wytwarzania rekatywnych form tlenu (RFT) i migracji leukocytów do obszaru dotkniętego niedokrwieniem, skutkując zmniejszeniem uszkodzonego obszaru [14]. Tym nie mniej należy również zwrócić uwagę na doniesienia opisujące negatywne skutki związane z aktywacją układu endokannabinoidowego, mogącą prowadzić do incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniu przeprowadzonym na ludzkich komórkach śródbłonka tętnic aktywacja CB1R wywołana AEA spowodowała zależną od dawki i czasu trwania stymulacji aktywacją szlaków JNK-MAPK i p38, wzrostem wytwarza RFT i apoptozą komórek [15]. Ponadto, zgodnie z danymi pochodzącymi z eksperymentów prowadzonych na zwierzętach wynika, iż u gryzoni u których wywołano zawał mięśnia sercowego poziom 2-AG we krwi i tkance mięśnia sercowego wzrasta zarówno podczas fazy niedokrwienia i reperfuzji, jak i trwałej niedrożności naczyń wieńcowych [16]. W tym przypadku wzrost stężenia wynika ze zwiększonej eks-

presji enzymu syntetyzującego 2-AG, DAGL (z ang. diacylglycerol lipase – lipaza diacyloglicerolowa), i jednocześnie zmniejszonej ekspresji enzymu degradującego 2-AG, MGL. Wysokie stężenie 2-AG wiąże się nasileniem naciekania obszaru dotkniętego niedokrwieniem przez neutrofile i monocyty oraz zwiększeniem obszaru dotkniętego zawałem, a także dysfunkcją lewej komory podczas przebudowy serca po incydencie niedokrwienia [16].

Zażywanie kannabinoidów a układu sercowo-naczyniowy

Substancje czynne zawarte w marihuanie wywierają wielokierunkowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy. THC stymuluje współczulny układ nerwowy, a jednocześnie hamuje czynność układu przywspółczulnego. W efekcie dochodzi do zwiększenia częstość akcji serca, wzrostu ciśnienia tętniczego krwi oraz zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. THC odpowiada również za aktywację płytek krwi, dysfunkcję śródbłonka i indukcję stresu oksydacyjnego [17]. W przeciwieństwie do THC, CBD może zmniejszać częstość akcji serca oraz ciśnienie tętnicze krwi. Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzęcych modelach dysfunkcji śródbłonka naczyniowego dowiedziono, iż CBD wykazuje działanie wazodylatacyjne [18]. Natomiast na doświadczalnym modelu kardiomiopatii cukrzycowej dowiedziono, że CBD zmniejsza stan zapalny i nadmierną przepuszczalność naczyń krwionośnych [19]. Stąd też ostateczne działanie marihuany może zależeć od zawartości THC i CBD w danym produkcie.

W porównaniu z paleniem tytoniu, palenie i wdychanie marihuany niezależnie od zawartości THC, zwiększa 5-krotnie stężenie karboksyhemoglobiny we krwi. Stopień zatrucia tlenkiem węgla zależy od sposobu podania, głębokości wdechu oraz długości wstrzymywania oddechu podczas palenia. W rezultacie może dojść do upośledzenia procesu wiązania tlenu z erytrocytami, ale także zwiększonego utleniania lipoprotein i dysfunkcji śródbłonka naczyniowego. Często pojawiają się objawy kliniczne, wynikające z pojawienia się kar-

diomiopatii, dusznicy bolesnej, ostrego zawału mięśnia sercowego, arytmii, niewydolności serca, obrzęku płuc lub wstrząsu kardiogennego. Odnotowywano również przypadki kończące się nagłym zgonem [20].

Jednym z najczęściej występujących negatywnych skutków obserwowanych po zapaleniu konopii indyjskich jest tachykardia. Wykazano, że u młodych, zdrowych osób zażywających codziennie marihuanę w ciągu 2-4 tygodni rozwija się tolerancja i nie obserwuje się powyższego efektu [21]. Sytuacja wygląda inaczej w przypadku mężczyzn w średnim wieku, po przebytym zawale mięśnia sercowego. Już w latach 70. dowiedziono, iż pod wpływem palenia marihuany osoby te mogą doświadczać ostrych objawów dusznicy bolesnej. Ponadto badania wykazały, że palenie marihuany wywołuje wcześniejsze pojawienie się objawów dusznicy bolesnej u pacjentów z przebytą chorobą wieńcową lub stabilną dusznicą bolesną po wysiłku fizycznym w porównaniu do osób palących tytoń [22]. O negatywnym wpływie fitokannabinoidów na układ krążenia świadczą również wyniki badań przeprowadzonych przez Mittlemana i in. Stwierdzono, iż ryzyko pojawienia się kolejnego zawału mięśnia sercowego u pacjentów z niedawno przebytym zawałem jest czterokrotnie wyższe w ciągu godziny od wypalenia papierosa wypełnionego suszem z marihuany [23].

W badaniu prospektywnym przeprowadzonym na grupie 1913 osób dorosłych po przebytym zawale mięśnia sercowego wykryto zależność pomiędzy częstością zażywania konopii indyjskich a śmiertelnością z przyczyn sercowo naczyniowych dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 3,8 roku [24]. Ryzyko było 2,5 razy wyższe u osób stosujących marihuanę rzadziej niż raz w tygodniu w roku poprzedzającym wystąpienie incydentu zawałowego w porównaniu do osób niestosujących tej używki i 4,2 razy wyższe u osób, które zażywały marihuanę przynajmniej raz w tygodniu lub częściej [24]. Z kolei w badaniach z wydłużonym do 18 lat okresem obserwacji i zwiększoną do 3886 osób próbą badaną wykazano jedynie trend (brak uzyskania istotności statycznej wyników) w kierunku zwiększonej śmiertelności wśród palaczy marihuany, którzy doświadczyli zawału mięśnia sercowego [25].

Poza zawałem mięśnia sercowego odnotowano także incydenty zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca po zażywaniu marihuany. W literaturze opisano przypadki pacjentów u których zaobserwowano asystolię wraz ze skurczem naczyń wieńcowych po ostrym nadużyciu konopii indyjskich, ale również pacjentów u których wystąpiło migotanie komór lub napadowe migotanie przedsionków [26]. W większości przypadków przeprowadzone zostały testy na obecność narkotyków i nie wykazano by pacjenci nadużywali środków innych niż konopie indyjskie. Jednakże nie jest w pełni potwierdzone, czy jedynie kannabinoidy roślinne i wynikająca z nich stymulacja receptorów wrażliwych na kannabinoidy mogły być odpowiedzialne za zgłaszane incydenty niedokrwienne i arytmie, ponieważ należy wziąć pod uwagę wpływ wielu zmiennych, m.in. częstotliwości, dawki czy też drogi podawania konopii indyjskich, niepełność danych w dokumentacji medycznej w zakresie przyjmowanych leków (w szczególności leków wpływających na układ sercowo-naczyniowy), używek (tytoniu, alkoholu i innych narkotyków np. kokainy czy też syntetycznych kannabinoidów niewykrywalnych w próbkach moczu), a także informacji o chorobach współistniejących. Należy także wziąć pod uwagę że skutki ostrego, nieregularnego zażywania kannabinoidów różnią się od skutków wynikających z przewlekłej ekspozycji na te związki. Przewlekły wzrost stężenia 2-AG w organizmie prowadzi do desensytyzacji receptorów CB1 [26]. Z tego względu przewlekłe stosowanie konopii indyjskich jest najprawdopodobniej związane z trwałymi zmianami zarówno w ekspresji, jak i wrażliwości receptorów CB1, CB2, GPR55, TRP, PPARs. Dodatkowo, fitokannabinoidy mogą konkurować z endokannabinoidami w zakresie wiązania się i stymulacji receptorów. Aktualnie w literaturze nie ma dostępnych informacji dotyczących zmian poziomów endokannabinodów, czy też ekspresji receptorów obecnych w sercu u regularnych konsumentów konopii indyjskich. W związku z powyższym do tej pory nie wiadomo w jakim stopniu obserwowane po zażyciu marihuany skutki w obrębie układu sercowo-naczyniowego wynikają z osłabienia fizjologicznych i kardioprotekcyjnych właściwości układu endokannabinoidowego [26].

Liczne opisy przypadków sugerują, że palenie marihuany może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych u młodszych osób, u których poziom ryzyka, poza zażywaniem konopii, jest stosunkowo niski [26]. Z tego względu zażywanie kannabinoidów w celach rekreacyjnych nie powinno być traktowane jako obojętne, a tym bardziej korzystne dla zdrowia. W tym celu w każdym kraju powinny zostać wprowadzone kompanie informujące społeczność o ryzyku związanym ze stosowaniem preparatów zawierających substancje biologicznie czynne pochodzące z konopii.

W ciągu ostatnich dziesięcioleci częstość występowania udaru mózgu u młodych osób dorosłych na całym świecie wzrosła o 40%. Sugeruje się, iż za ten trend może odpowiadać coraz częstsze sięganie po używki, w tym marihuanę. Przemawiają za tym dane zgromadzone m.in. w administracyjnej bazie National Inpatient Sample (NIS), która zawiera informacje dotyczące 20% pacjentów z 1000 szpitali znajdujących się na terenie Stanów Zjednoczonych, szacunkowo reprezentującą ponad 95% tej populacji. Retrospektywna analiza danych (n = 3 307 310) bazy NIS, zebranych w latach 2007-2014 wykazała, że nastąpił 14% wzrost liczby udarów u osób w wieku 18-49 lat zażywających marihuanę [27]. Jednocześnie zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo hospitalizacji spowodowanej udarem mózgu (iloraz szans, odds ratio [OR] = 1,16]), w szczególności ostrym udarem niedokrwiennym ([OR] = 1,41) w porównaniu do osób nie zażywających marihuany [27]. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Hackam i in. pojawiają się dowody wskazujące na występowanie związku czasowego między zażyciem marihuany a wystąpieniem udaru mózgu [28]. W badaniu tym dokonano analizy 34 doniesień w których opisano 64 przypadki udaru mózgu u palaczy marihuany. W większości raportów odnotowano rozległy udar niedokrwienny mózgu wskutek zawału mózgu w obrębie krążenia przedniego (56%), tylnego (34%) oraz obu – przedniego i tylnego (5%). W przypadku 3% pacjentów nie dało się ustalić przyczyny udaru. Aż w 81% przypadków do zdarzenia doszło w ciągu 24 godzin od chwili ekspozycji na używkę. Ponadto 22% pacjentów doświadczyło nawrotu udaru niedokrwiennego po ponownym narażeniu na marihuanę. Chociaż połowa badanych

była narażona na współistniejące czynniki ryzyka udaru, najczęściej palenie tytoniu (34%) i spożywanie alkoholu (11%), autorzy wskazali, iż w 70% przypadków informacje zdobyte od pacjentów pozwoliły wykluczyć inne źródła udaru. W analizie Hackam i in. średni wiek pacjenta wynosił 32 lata [28], co może potwierdzać tezę o możliwości wystąpienia udaru mózgu u młodych dorosłych po zażyciu marihuany. Analiza danych zgromadzonych w Systemie Nadzoru Behawioralnych Czynników Ryzyka prowadzonego przez Centra Kontroli i Prewencji Chorób w Stanach Zjednoczonych z lat 2016-2017 wykazała, że osoby dorosłe znajdujące się w przedziale wiekowym 18-44 lat, które na miesiąc przed badaniem zażywały marihuanę miały 1,8-krotnie wyższe ryzyko udaru mózgu w porównaniu z osobami niezażywającymi marihuany [29]. Co interesujące, ryzyko udaru było 2,8-krotnie wyższe wśród osób często (powyżej 10 dni/miesiąc) zażywających marihuanę. Powyższy wynik sugeruje, iż istnieje zależność między częstotliwością palenia marihuany a ryzykiem udaru .

Aktualnie w literaturze można spotkać niewiele doniesień dotyczących zagadnienia ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem marihuany w celach medycznych. Zongo i in. przeprowadzili kohortowe badanie longitudinalne na grupie dorosłych pacjentów uprawnionych do zażywania medycznej marihuany w Kanadzie w latach 2014-2017, podczas którego dokonano analizy ilości wizyt oraz hospitalizacji na oddziale ratunkowym w związku z wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych, w tym udaru. Podczas mediany czasu obserwacji wynoszącej 242 dni ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia było 1,44 razy wyższe niż u osób, które nie zażywały konopii. Jednocześnie nie zaobserwowano różnic w odniesieniu do płci czy wieku pacjentów [28].

Należy mieć na uwadze, że kannabinoidy mogą interferować z wieloma klasami leków stosowanych w terapii chorób sercowo-naczyniowych poprzez hamowanie aktywności enzymów rodziny cytochromu P450. Ponadto, interakcje farmakokinetyczne mogą wystąpić na poziomie transporterów błonowych. Na poziom ekspresji glikoproteiny P, białka biorącego udział w transporcie licz-

nych leków, istotny wpływ wywiera czas ekspozycji na kannabinoidy. Przy krótkotrwałej ekspozycji dochodzi do zwiększenia ekspresji, natomiast przy długotrwałej ekspozycji do spadku ekspresji glikoproteiny. Do tej pory wykazano występowanie interakcji pomiędzy zażywaniem marihuany a działaniem leków przeciwarytmicznych, blokerów kanałów wapniowych, statynami, β-blokerami czy też warfaryną. Zażywanie marihuany może mieć wpływ nawet na zakwalifikowanie biorcy do otrzymania przeszczepu serca. Potencjalne obawy dotyczą przestrzegania zaleceń lekarskich ze względu na psychotropowe działanie THC, zwiększone ryzyko powikłań o etiologii infekcyjnej w stanie immunosupresji, jak również interakcje z takrolimusem w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 [21, 26, 30].

Podsumowanie

Odkrycie endogennego układu kannabinoidowego pozwoliło na zbadanie mechanizmów działania fitokannabinoidów w organizmie człowieka. Wykazano, że palenie marihuany wywiera istotny wpływ na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego i może przyczyniać się do pojawienia się zaburzeń rytmu serca, a nawet wystąpienia zawału mięśnia sercowego czy też udaru mózgu. Z tego względu stosowanie tych substancji zarówno w celach medycznych, jak i rekreacyjnych może nieść za sobą poważne konsekwencje.

Piśmiennictwo

1. Merlin M. D.: Archaeological Evidence for the Tradition of Psychoactive Plant Use in the Old World. Economic Botany, 2003, 57 (3), 295-323.
2. United Nations Office on Drugs and Crime: World Drug Report 2021. United Nations publication, 2021.
3. Martínez V., Iriondo De-Hond A., Borrelli F., Capasso R., Del Castillo M. D., Abalo R.: Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? International journal of molecular sciences, 2020, 21 (9), 3067.

4. Aizpurua-Olaizola O., Elezgarai I., Rico-Barrio I., Zarandona I., Etxebarria N., Usobiaga A.: Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. Drug Discov Today, 2017, 22 (1), 105-110.
5. Sugiura T., Kobayashi Y., Oka S., Waku K.: Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2002, 66 (2-3), 173-192.
6. Di Marzo V.: Endocannabinoids: synthesis and degradation. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2008, 160, 1-24.
7. Ho W. S. V., Kelly M. E. M.: Chapter Ten - Cannabinoids in the Cardiovascular System. In Advances in Pharmacology, Kendall, D., Alexander, S. P. H. Eds.; Vol. 80; Academic Press, 2017, pp 329-366.
8. Ye L., Cao Z., Wang W., Zhou N.: New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. Curr Mol Pharmacol, 2019, 12 (3), 239-248.
9. Malinowska B., Kwolek G., Göthert M.: Anandamide and methanandamide induce both vanilloid VR1- and cannabinoid CB1 receptor-mediated changes in heart rate and blood pressure in anaesthetized rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2001, 364(6), 562-9.
10. Li Q., Ma H. J., Song S. L., Shi M., Li D. P., Zhang Y.: Effects of anandamide on potassium channels in rat ventricular myocytes: a suppression of I(to) and augmentation of K(ATP) channels. Am J Physiol Cell Physiol, 2012, 302 (6), C924-930.
11. Bátkai S., Pacher P., Osei-Hyiaman D., Radaeva S., Liu J., Harvey-White J., Offertáler L., Mackie K., Rudd M. A., Bukoski R. D., Kunos G.: Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. Circulation, 2004, 110 (14), 1996-2002.
12. Pędzińska-Betiuk A., Weresa J., Toczek M., Baranowska-Kuczko M., Kasacka I., Harasim-Symbor E., Malinowska B.: Chronic inhibition of fatty acid amide hydrolase by URB597 produces differential effects on cardiac performance in normotensive and hypertensive rats. Br J Pharmacol, 2017, 174 (13), 2114-2129.
13. Lépicier P., Bouchard J. F., Lagneux C., Lamontagne D.: Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischaemia. Br J Pharmacol, 2003, 139 (4), 805-815.
14. Montecucco F., Lenglet S., Braunersreuther V., Burger F., Pelli G., Bertolotto M., Mach F., Steffens S.: CB(2) cannabinoid receptor activation is cardioprotective in a mouse model of ischemia/reperfusion. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46 (5), 612-620.
15. Randall M. D., Kendall D. A., O'Sullivan S.: The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids. Br J Pharmacol, 2004, 142 (1), 20-26.
16. Schloss M. J., Horckmans M., Guillamat-Prats R., Hering D., Lauer E., Lenglet S., Weber C., Thomas A., Steffens S.: 2-Arachidonoylglycerol mobilizes myeloid cells and worsens heart function after acute myocardial infarction. Cardiovasc Res, 2019, 115 (3), 602-613.
17. DeFilippis E. M., Bajaj N. S., Singh A., Malloy R., Givertz M. M.: Blankstein R., Bhatt D. L., Vaduganathan M.: Marijuana Use in Patients With Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol, 2020, 75 (3), 320-332.
18. Baranowska-Kuczko M., Kozłowska H., Kloza M., Kusaczuk M., Harasim-Symbor E., Biernacki M., Kasacka I., Malinowska B.: Vasoprotective Endothelial Effects of Chronic Cannabidiol Treatment and Its Influence on the Endocannabinoid System in Rats with Primary and Secondary Hypertension. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14 (11), 1120.
19. Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Patel V., Saito K., Matsumoto S., Kashiwaya Y., Horváth B., Mukhopadhyay B., Becker L., Haskó G., Liaudet L., Wink D. A., Veves A., Mechoulam R., Pacher P.: Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (25), 2115-2125.
20. Kaya H., Coşkun A., Beton O., Zorlu A., Kurt R., Yucel H., Gunes H., Yılmaz M. B.: COHgb levels predict the long-term development of acute myocardial infarction in CO poisoning. Am J Emerg Med, 2016, 34 (5), 840-844.
21. Jones R. T.: Cardiovascular system effects of marijuana. J Clin Pharmacol, 2002, 42 (S1), 58s-63s.
22. Aronow W. S., Cassidy J.: Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris. N Engl J Med, 1974, 291 (2), 65-67.
23. Mittleman M. A., Lewis R. A., Maclure M., Sherwood J. B., Muller J. E.: Triggering myocardial infarction by marijuana. Circulation, 2001, 103 (23), 2805-2809.
24. Mukamal K. J., Maclure M., Muller J. E., Mittleman M. A.: An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. Am Heart J, 2008, 155 (3), 465-470.

25. Frost L., Mostofsky E., Rosenbloom J. I., Mukamal K. J., Mittleman M. A.: Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. Am Heart J, 2013, 165 (2), 170-175.
26. Puhl S. L.: Cannabinoid-sensitive receptors in cardiac physiology and ischaemia. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2020, 1867 (3), 118462.
27. Desai R., Singh S., Patel K., Goyal H., Shah M., Mansuri Z., Patel S., Mahuwala Z. K., Goldstein L. B., Qureshi A. I.: Stroke in young cannabis users (18-49 years): National trends in hospitalizations and outcomes. Int J Stroke, 2020, 15 (5), 535-539.
28. Hackam, D. G.: Cannabis and stroke: systematic appraisal of case reports. Stroke, 2015, 46 (3), 852-856.
29. Parekh T., Pemmasani S., Desai R.: Marijuana Use Among Young Adults (18-44 Years of Age) and Risk of Stroke: A Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey Analysis. Stroke, 2020, 51 (1), 308-310.
30. Olt C., Faulkenberg K. D., Hsich E. M.: The growing dilemma of legalized cannabis and heart transplantation. J Heart Lung Transplant, 2021, 40 (9), 863-871.

Rola witamin i minerałów w gojeniu się ran cukrzycowych

The role of vitamins and minerals in the healing of diabetic wounds

Edyta Gołaś[1,2*], Michał Radzikowski[2] , Mateusz Maciejczyk[1]

[1]Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
[2]Studenckie Koło Naukowe „Biochemii Chorób Cywilizacyjnych" przy Zakładzie Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; edyta.golas@sd.umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

Wprowadzenie

Cukrzyca jest jedną z najczęściej występujących chorób cywilizacyjnych. Według szacowań Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej, obecnie na całym świecie żyje blisko 537 milionów osób chorych na cukrzycę, a do 2045 roku liczba ta wzrośnie aż do 783 milionów [1, 2]. Wyniki licznych badań epidemiologicznych wskazują na związek między wyrównaniem metabolicznym cukrzycy, a rozwojem jej późnych powikłań [3-6]. Powikłania cukrzycowe można podzielić na (1) choroby makro/mikronaczyniowe lub (2) powikłania narządów docelowych. Makroangiopatie obejmują miażdżycę dużych i średnich tętnic, takich jak aorta, tętnice wieńcowe, nerkowe, podstawne i obwodowe. Dysfunkcje wymienionych naczyń niosą wysokie ryzyko wystąpienia schorzeń, takich jak choroba niedokrwienna serca, ostry zawał serca, a także choroba naczyniowa mózgu [7-10]. Mikroangiopatie obejmują uszkodzenia śródbłonka naczyń pomiędzy tętniczkami pierwotnymi a żyłkami, pogrubienie błony podstawnej naczyń, mikrozakrzepicę, agregację adhezyjną płytek krwi i krwinek czerwonych oraz zaburzenia mikrokrążenia. Do mikroangiopatii zalicza się retinopatie, nefropatie i neuropatie. Retinopatia cukrzycowa prowadzi do znacznego upośledzenia funkcji naczyń gałki ocznej, niosąc wysokie ryzyko utraty wzroku. Z kolei nefropatia cukrzycowa odnosi się do zmian w kłębuszkach nerkowych, prowadząc do niewydolności nerek. Neuropatie mogą zaś obejmować uszkodzenia ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego [9-11]. Neuropatia cukrzycowa

dotyczy zarówno nerwów obwodowych, czuciowych, ruchowych jak i włókien nerwowych narządów wewnętrznych. Najczęstszymi zespołami klinicznymi neuropatii cukrzycowej są neuropatia trzewna oraz polineuropatia obwodowa i czuciowa [12]. Polineuropatia obwodowa i czuciowa to zaburzenia czucia przejawiające się pieczeniem i paleniem skóry rąk i nóg, nieprawidłowym odbiorem dotyku, bólami nocnymi, obszarami zaniku czucia w okolicy stóp i dłoni [11, 13]. Ściśle z polineuropatią obwodową i czuciową związane jest występowanie zespołu stopy cukrzycowej (ZSC) [14-16].

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), ZSC to występowanie infekcji i owrzodzeń oraz destrukcja tkanek głębokich z obecnością cech neuropatii oraz niedokrwienia o różnym stopniu zaawansowania [17]. ZSC jest późnym, przewlekłym powikłaniem cukrzycy. W początkowym stadium choroby obserwuje się pozornie niegroźne rany, które łatwo ulegają przemianie w trudno gojące się owrzodzenia. Zmiany te mogą sięgać jedynie skóry właściwej, albo też penetrować w głąb tkanki podskórnej obejmując nawet kości i mięśnie. Stan taki może prowadzić do martwicy tkanek, a tym samym skutkować koniecznością amputacji zajętej kończyny. ZSC zaliczane jest do najbardziej niebezpiecznych powikłań cukrzycy – w krótkim czasie od wystąpienia pierwszych objawów może doprowadzić do ciężkiego inwalidztwa, a nawet utraty życia [18]. U podłoża ZSC leży dermopatia cukrzycowa. Objawy dermopatii obejmują suchość i twardnienie skóry, ogniskowe poty, przebarwienia karotenoidowe oraz akrocyjanozę. Ponadto, u chorych z cukrzycą dochodzi do spontanicznego powstawania wybroczyn i pęcherzy, a także infekcji skórnych, co zwiększa skłonność do powstawania wyprysków. Dobrze wiadomo, że cukrzyca związana jest z przedwczesnym starzeniem się skóry, na co składa się nadprodukcja wolnych rodników, mutacje genów jądrowych lub mitochondrialnych, skracanie telomerów oraz zmniejszona proliferacja komórek i immunosupresja. Ponadto istnieje coraz więcej dowodów, że główną rolę w rozwoju dermopatii cukrzycowej/starzeniu się skóry odgrywa proces glikacji białek, a konkretnie końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE) [14, 15, 19, 20].

Tradycyjne leczenie owrzodzeń cukrzycowych obejmuje staranną pielęgnację, opatrywanie, oczyszczanie i odciążanie ran, a jeśli to konieczne – także rewaskularyzację. Istnieje jednak wiele innych czynników, które mogą wpływać na gojenie się ran. Jednym z najczęściej zaniedbywanych jest żywienie pacjenta. Mimo, iż oficjalne wytyczne dotyczące leczenia ran nie zawierają interwencji żywieniowych, istnieje coraz więcej badań sugerujących słuszność takich rozwiązań. Obecny stan wiedzy na temat mechanizmów powstawania trudno gojących się ran wskazuje, że pomocnym elementem profilaktycznym i terapeutycznym może być zapewnienie pełnego pokrycia zapotrzebowania organizmu na składniki diety o właściwościach antyoksydacyjnych. W cukrzycy zapotrzebowanie na przeciwutleniacze może być znaczenie podwyższone, a jego stopień uzależniony od indywidualnego stanu zdrowia pacjenta [21, 22].

Związek między stanem odżywienia organizmu, a gojeniem się ran jest znany od wieków. Powszechnie wiadomo, że niedożywienie makroskładnikami (zwłaszcza białkiem) wpływa niekorzystnie na procesy regeneracji tkanek. Równie ważne są mikroelementy regulujące metabolizm komórek skóry. Wiele witamin i minerałów odgrywa znaczącą rolę w procesie gojenia się ran. Przypuszcza się, że niedobory składników odżywczych u pacjentów z cukrzycą mogą być spowodowane nie tylko źle zbilansowaną dietą, ale też zwiększonym ich zużyciem w celu złagodzenia stanu zapalnego i regeneracji tkanek w miejscu zranienia [23, 24]. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury na temat roli wybranych witamin i minerałów w gojeniu się ran. Przedstawiono doniesienia dotyczące witaminy A, luteiny i zeaksantyny, witamin C, D, E, K, magnezu i cynku.

Witamina A

Retinoidy to grupa związków rozpuszczalnych w tłuszczach wykazujących podobieństwo strukturalne i funkcjonalne do witaminy A. Dostępne są w formie preformowanej witaminy A (retinol, aldehyd retinowy i kwas retinowy)

lub prowitaminy A (karotenoidy). Prowitamina A jest prekursorem retinolu, najbardziej aktywnego metabolitu. Karoteny znajdujące się w tkankach roślinnych są natomiast hydrolizowane do retinalu i przekształcane w retinol w enterocytach. Niektóre ksantyny są również przekształcane w retinol. Witamina A jest niezbędnym składnikiem odżywczym, którego organizm sam nie jest w stanie syntetyzować. Musi więc być dostarczany z pożywieniem, a jego najbogatszym źródłem są produkty odzwierzęce, takie jak jaja, mleko, wątroba, oleje rybne. Najważniejszą i najbardziej rozpowszechnioną prowitaminą A jest β-karoten, który wytwarzany jest przez rośliny oraz magazynowany w ludzkiej tkance tłuszczowej [25-28].

Od wielu lat retinoidy stosowane są w leczeniu różnych chorób skóry, takich jak trądzik zwyczajny, łuszczyca, rybia łuska czy choroba Dariera. Retinoidy mogą być stosowane miejscowo, na przykład w postaci maści, lub ogólnie – w postaci terapii doustnych. Należy jednak zaznaczyć, że wchłanianie przezskórne witaminy A jest bardzo niskie i zwykle stosuje się preparaty doustne. Retinoidy podane *per os* trafiają do wątroby, gdzie metabolizowane są do retinolu. Powstały związek ulega estryfikacji i magazynowany jest w wątrobie lub rozprowadzany poprzez krew. Retinol w krwiobiegu wiąże się z białkiem wiążącym retinol, a następnie przedostaje się do naczyń włosowatych w skórze właściwej. Komórkowy wychwyt retinolu może odbywać się na drodze endocytozy lub przy udziale specyficznych receptorów. Ponadto, keratynocyty ludzkiej skóry mogą przekształcać retinol w aldehyd retinolowy, a następnie w kwas retinowy przy pomocy odpowiednich dehydrogenaz. Komórki skóry są również zdolne do przekształcania β-karotenu w jego późniejsze metabolity [29, 30].

Retinol uczestniczy w fazie zapalnej gojenia się ran. Ze względu na swoje właściwości immunomodulujące, retinol obniża ekspresję cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworów (TNF-α). Retinol może również wpływać na ekspresję AMP (peptydów przeciwdrobnoustrojowych), a tym samym nasilać odpowiedź immunologiczną gospodarza na drobnoustroje bytujące na skórze. Co więcej, wyniki wielu badań *in vitro* i *in vivo* wskazują na skuteczność pochodnych witaminy A w leczeniu

infekcji grzybiczych. Ponadto, retinol bierze udział w fazie proliferacyjnej gojenia się rany. Jego działanie obserwuje się od warstwy rogowej naskórka, aż po najgłębsze pokłady skóry właściwej. W wielu badaniach wykazano, że w uszkodzonej skórze retinol stymuluje regenerację naskórka oraz przyspiesza reepitalizację. Co więcej, retinol promuje przebudowę skóry poprzez stymulację produkcji czynników wzrostu i cytokin biorących udział w remodelingu macierzy pozakomórkowej skóry. W skórze właściwej, retinol i jego pochodne stymulują też podziały komórkowe fibroblastów, co istotnie wpływa na wzrost produkcji kolagenu i elastyny. Retinoidy hamują też aktywność metaloproteinaz macierzy (MMP) rozkładających składniki ECM. Inną pozytywną cechą retinoidów jest ich zdolność do absorbcji dużych dawek promieniowania UV, co zapobiega oksydacyjnym uszkodzeniom DNA oraz przedwczesnej apoptozie komórek skóry. Stosowane w niskich stężeniach wpływają pozytywnie na zachowanie właściwego nawilżenia warstw naskórka [25, 26, 31, 32].

Luteina i Zeaksantyna

Zeaksantyna (β,β-karoten-3,3′-diol) jest karotenoidem o masie 568,8 daltonów, posiadającym 11 sprzężonych wiązań podwójnych. Te sprzężone wiązania rozmieszczone są między łańcuchem polienowym a pierścieniami jonowymi. Pierścienie jonowe zawierają grupę hydroksylową, która może przyłączać się do kwasów tłuszczowych podczas reakcji estryfikacji. Luteina jest izomerem zeaksantyny i w źródłach dietetycznych występują razem, chociaż ich dystrybucja jest różna w poszczególnych rodzajach żywności. W porównaniu z pokarmami roślinnymi (jarmuż, szpinak, brokuły), źródła pochodzenia zwierzęcego uważane są za lepsze źródło luteiny i zeaksantyny, ze względu na ich lepszą biodostępność, gdyż znajdują się one we frakcji lipidowej żywności. Głównym źródłem odzwierzęcym tych karotenoidów są jaja [34].

Luteina i zeaksantyna wykazują silne działanie przeciwutleniające. Ich działanie w skórze nie zostało do końca poznane. Dotychczas wykazano, że

suplementacja luteiny i zeaksantyny powoduje redukcję produktów peroksydacji lipidów, poprawia nawilżenie skóry, jak również wzmaga elastyczność i aktywność fotoochronną skóry. Działanie tych związków polega na modulowaniu procesów zapalnych poprzez regulację komórkowego potencjału redoks. Wykazano, że łagodzą one reakcje zapalne w skórze poprzez tłumienie ekspresji czynnika jądrowego kB (NFkB) oraz metaloproteinazy 9 (MMP-9). Regularna suplementacja luteiny i zeaksantyny powoduje wzrost ich stężenia w skórze, szczególnie w skórze pięt. Kumulacja tych związków w dystalnych częściach kończyn dolnych może mieć znaczenie w profilaktyce i terapii trudno gojących się owrzodzeń [35-38].

Witamina C

Witamina C, znana również jako kwas askorbinowy jest produktem przemian glukozy. Odgrywa ważną rolę w utrzymaniu odpowiedniego potencjału oksydoredukcyjnego komórek skóry. Skóra zawiera milimolarne stężenia witaminy C, przy czym wyższy jej poziom występuje w naskórku niż w skórze właściwej. Przyjmowana doustnie witamina C jest transportowana z krwiobiegu do różnych warstw skóry poprzez specyficzne białka transportowe. Witaminę C zalicza się do antyoksydantów fazy wodnej. Z uwagi na ograniczony potencjał penetracyjny, podczas stosowania miejscowego może przynieść korzyści jedynie dla górnych warstw naskórka. Doniesiono, że witamina C wykazuje działanie terapeutyczne poprzez trzy mechanizmy: syntezę kolagenu, regulację poziomu ceramidów oraz korzystny wpływ na gojenie się ran [25, 26].

Witamina C bierze dział w fazie zapalnej gojenia się ran jako czynnik zwiększający migrację neutrofili i transformację limfocytów. Ponadto, może skutecznie obniżać poziom stresu oksydacyjnego nie tylko jako wymiatacz wolnych rodników, ale także wpływając na procesy naprawy DNA. Witamina C bierze też udział w fazie proliferacyjnej gojenia się ran w procesie biosyntezy kolagenu.

Powszechnie wiadomo, że synteza i akumulacja kolagenu są niezbędne do prawidłowego gojenia się ran. Następujące w dalszym etapie sieciowanie włókien kolagenowych są natomiast konieczne do przywrócenia pierwotnej wytrzymałości tkanki na rozciąganie. Witamina C zwiększa aktywność procesów produkcji kolagenu (głównie typu I i III) w skórze właściwej. W obecności jonów żelaza (Fe^{+}) służy jako kofaktor hydroksylazy prolilu i lizylu – enzymów zaangażowanych w powstawanie włókien poprzecznych kolagenu, a także pobudza jego biosyntezę poprzez stabilizowanie matrycowego RNA prokolagenu. Wykazano również, że stabilność syntetyzowanego kolagenu zmienia się w zależności od dostępności witaminy C. Oprócz stabilizowania cząsteczki kolagenu przez hydroksylację, witamina C stymuluje angiogenezę i naprawę starych naczyń. Ponadto, witamina ta pobudza produkcję ceramidów naskórka, wpływając na poprawę stanu bariery naskórka [25, 26, 33, 39].

Witamina D

Termin „witamina D" obejmuje rozpuszczalne w tłuszczach związki sterolowe występujące w formie prohormonów oraz ich metabolitów. Mimo, że witamina D występuje w niektórych źródłach dietetycznych, główną drogą pozyskiwania jej przez organizm ludzki jest synteza skórna odpowiadająca za pokrycie aż 90% dziennego zapotrzebowania na tę witaminę. Cholekalcyferol (witamina D_3) pochodzi ze źródeł zwierzęcych, a ergokalcyferol (witamina D_2) pochodzi z roślin. Prekursor cholesterolopodobny (7-dehydrocholesterol) w komórkach naskórka może zostać przekształcony pod wpływem promieniowania UVB (w zakresie 290-315 nm) w prowitaminę D, która również izomeryzuje do witaminy D_3. Zarówno witamina D_3 jak i D_2 są biologicznie nieaktywne. Potrzebują dalszej enzymatycznej konwersji do aktywnych form. Cholekalcyferol ulega najpierw hydroksylacji w wątrobie do kalcydiolu, głównej krążącej formy witaminy D, której okres półtrwania wynosi 2-3 tygodnie. Następnie, zostaje przekształ-

cony w nerkach przez 1-α-hydroksylazę do najbardziej aktywnej formy – kalcytriolu, którego okres półtrwania wynosi 4-6 godzin. Proces ten napędzany jest przez hormony przytarczyc i inne regulatory, w tym hipofosfatemię i hormon wzrostu [40].

Witamina D wpływa na proliferację i różnicowanie komórek nabłonka, modulację układu odpornościowego i procesu apoptozy, jak również odgrywa ważną rolę w homeostazie funkcji barierowej skóry. Liczne badania *in vitro* i *in vivo* wykazały zależny od dawki wpływ witaminy D na proliferację i różnicowanie keratynocytów. Witamina ta reguluje proliferację keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka, zwiększa syntezę keratyny, a także reguluje syntezę flagryny lorikryny, inwolukryny czy transglutaminazy odpowiedzialnych za różnicowanie się keratynocytów w komórki warstwy rogowej. Wykazano, że miejscowe stosowanie kalcytriolu przywracało prawidłowy stan bariery naskórkowej jak i działało przeciwbakteryjne w obrębie skóry. Witamina D wpływa również na apoptozę keratynocytów. W stężeniach fizjologicznych zapobiega apoptozie wywołanej różnymi bodźcami proapoptotycznymi, natomiast w wysokich stężeniach indukuje apoptozę w keratynocytach, co wykorzystuje się między innymi w terapii łuszczycy. Wpływ witaminy D na gojenie się ran jest niejasny, jednak zaobserwowano, że obniżony poziom tej witaminy w surowicy krwi był ściśle powiązany z występowaniem, rozwojem i złym rokowaniem ZSC. Równocześnie wykazano, że im wyższe poziomy witaminy D w surowicy, tym gojenie się ran przewlekłych trwa krócej. Mechanizmy działania witaminy D w gojeniu się ran nie są dobrze poznane. Witamina D, jako silny antyoksydant może jednak obniżać stres oksydacyjny i równocześnie łagodzić fazę zapalną. Przypuszcza się, że kalcytriol aktywuje szlak Nrf2 (jądrowego czynnika erytroidalnego-2) i białka p53 w komórkach skóry oraz hamuje szlak sygnałowy NFkB. Stwierdzono też, że cholekalcyferol zapobiega powikłaniom mikro- i makronaczyniowym u pacjentów z cukrzycą oraz poprawia funkcję śródbłonka. Powyższe argumenty mogą świadczyć o wysokim potencjale witaminy D w profilaktyce lub leczeniu skórnych powikłań cukrzycy, jednak ten obszar jest niepełny w dowody naukowe i wymaga dalszych badań [41, 42].

Witamina E

Witamina E stanowi grupę silnych przeciwutleniaczy rozpuszczalnych w tłuszczach. Obejmuje cztery tokoferole (α-, β-, γ- i δ-tokoferol) oraz cztery tokotrienole (α-, β-, γ - i δ-tokotrienole). Spośród wszystkich form witaminy E, najwyższą aktywność biologiczną ma α-tokoferol. Jego działanie zostało udokumentowane jako związek chroniący wielonienasycone kwasy tłuszczowe znajdujące się w fosfolipidach błony komórkowej przed działaniem wolnych rodników. Witamina E jest substancją egzogenną, której źródłem w diecie są głównie oleje roślinne, zboża, mięso i jaja. Witamina ta jest uznawana za główny przeciwutleniacz. Kompleks witaminy E jest niezbędny do utrzymania prawidłowego stanu zdrowia skóry. Aby zapewnić wystarczający poziom ogólnoustrojowej witaminy E, konieczne jest stałe spożywanie źródeł tokoferoli. Bez odpowiednich zapasów w skórze następuje peroksydacja lipidów i sieciowanie kolagenu, co przyspiesza proces starzenia się skóry [26, 43]

Ochronne właściwości witaminy E na skórę wynikają przede wszystkim z jej działania przeciwutleniającego, przeciwzapalnego i nawilżającego. Przykładowo, podawanie octanu α-tokoferolu w przypadku powierzchownych owrzodzeń skóry przyczynia się do szybszej redukcji wysięku i bólu, a także przyspiesza gojenia się ran. Wykazano, że γ-tokoferol usprawnia gojenie się ran u chorych na cukrzycę. Suplementacja tej formy witaminy E łagodzi wczesną reakcję zapalną poprzez osłabienie stresu oksydacyjnego. W badaniu Shin i wsp. wykazano wzrost ekspresji sirtuiny 1 (SIRT-1), proliferatorów peroksysomów 1α (PGC-1α) i białka p53 pod wpływem suplementacji γ-tokoferolem w cukrzycowych ranach skórnych. Sugeruje się, że aktywacja SIRT-1 przez suplementację witaminą E prowadzi do supresji NFκB i w konsekwencji obniża skórny stan zapalny, w tym ekspresję czynnika martwicy nowotworu (TNFα), interleukiny-1β (IL-1β) i białka C-reaktywnego (CRP). Co więcej, tokoferol przeciwdziała peroksydacji lipidów w błonach komórkowych poprzez wychwytywanie rodników nadtlenkowych. Ponieważ zapalenie jest jedną z faz procesu gojenia się rany i cha-

rakteryzuje się dużą produkcją reaktywnych form tlenu i azotu, zdolność tokoferolu do neutralizowania tych czynników może przyspieszyć proces naprawy skóry. Witamina E moduluje również ekspresję czynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF), jednocześnie zwiększając syntezę kolagenu i zapobiegając jego degradacji [44-46].

Witamina K

Witamina K to jedna z witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Występuje w organizmach żywych w dwóch głównych postaciach: witaminy K_1 (fitochinonu) i witaminy K_2 (menachinonu). Człowiek może pozyskiwać filochinon wraz z dietą, przede wszystkim z zielonych warzyw i olejów roślinnych, natomiast menachininon otrzymywany jest głównie z produktów pochodzenia zwierzęcego. Witamina K jest także wytwarzana przez bakterie zasiedlające jelita i może być magazynowana w komórkach wątroby. Powszechnie wiadomo, że witamina K jest niezbędna do tworzenia czynników krzepnięcia krwi, przez co wykazuje działanie przeciwkrwotoczne. Ponadto, witamina K może działać jako kofaktor w procesie karboksylacji białek zależnych od witaminy K. Co więcej, niedawno zauważono właściwości redoks witaminy K oraz zdolność do modyfikacji metabolizmu komórkowego w sposób, w który może nadawać właściwości przeciwzapalne [43].

Rola witaminy K w gojeniu się ran nie została jednoznacznie poznana. Dotychczas wykazano, że miejscowe stosowanie witaminy K znacząco zwiększa tempo gojenia się ran. Witamina K promuje podziały fibroblastów, syntezę kolagenu oraz angiogenezę. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano wpływ witaminy K na zwiększenie zawartości hydroksyproliny w skórze. Witamina K wpływa także na γ-kaboksylację niektórych czynników krzepnięcia, przez co pobudza proces angiogenezy i przebudowę już istniejących naczyń. Przypuszcza się również, że działanie witaminy K w procesie gojenia się ran może wynikać z jej właściwości antyoksydacyjnych. Stwierdzono, że witamina

K aktywuje szlak Nrf2/białka p53 w komórkach skóry, przez co promuje aktywność przeciwutleniającą i przeciwzapalną keratynocytów. Istnieje konieczność dalszych badań w celu wyjaśnienia dokładnego mechanizmu działania witaminy K w procesie gojenia się ran [47-49].

Magnez i cynk

Magnez (Mg) i cynk (Zn) to ważne minerały pełniące wielu funkcji biologicznych w ludzkiej skórze. Mg jest drugim najobficiej występującym kationem wewnątrzkomórkowym oraz czwartym pod względem stężenia kationem w organizmie. Pierwiastek ten jest kofaktorem setek reakcji enzymatycznych zachodzących w ustroju. W kilku badaniach wykazano udział jonów magnezu w procesach gojenia się ran, takich jak proliferacja, różnicowanie oraz migracja keratynocytów. Jony Mg^{2+} wpływają na migrację i adhezję fibroblastów ludzkiej skóry oraz promowanie angiogenezy. Niedobór Mg powiązano też z reakcjami zapalnymi w ludzkiej skórze. Cynk (Zn) uczestniczy natomiast w wielu reakcjach enzymatycznych jako kofaktor ponad 300 enzymów, w tym białek z rodziny MMP i czynników transkrypcyjnych. Ponadto, Zn wymagany jest do biosyntezy DNA, podziałów komórkowych i syntezy białek skóry. Uczestniczy w regulacji odporności komórkowej, regeneracji nabłonka oraz odkładaniu składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Istnieją dowody, że niedobór cynku może utrudniać zamykanie się rany oraz opóźniać proces regeneracji skóry. Coraz więcej doniesień wskazuje na obiecujące efekty synergistycznego działania magnezu i cynku w gojeniu się ran, jednak konieczne są dalsze badania w tym zakresie [50-53].

Podsumowanie

Cukrzyca jest jedną z najczęściej występujących chorób cywilizacyjnych na świecie. Istotnym klinicznie powikłaniem cukrzycy jest powstawanie trudno

gojących się ran, które mogą przerodzić się w przewlekłe owrzodzenia. Stan taki może skutkować amputacją kończyn lub nawet śmiercią. Dotychczas wykazano związek między złym stanem odżywienia a utrudnionym gojeniem się ran. Wiele witamin i minerałów bierze bowiem udział w procesie regeneracji tkanek skóry. Okazuje się, że powszechnie znane składniki odżywcze występujące w diecie mogą wspomagać gojenie ran poprzez modulację stanu zapalnego i czynny udział w odbudowie naskórka, skóry właściwej i naczyń krwionośnych. Pokrycie dziennego zapotrzebowania organizmu na niezbędne składniki odżywcze może więc stanowić brakujący element w procesie leczenia trudno gojących się ran. Nie mniej jednak, niezbędne jest prowadzenie dalszych badań w celu poznania mechanizmów działania, a także dokładniejszego zrozumienia roli składników odżywczych w gojeniu się ran cukrzycowych.

Piśmiennictwo

1. H. Sun *et al.*, “IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045.,” *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 183, p. 109119, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. “https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/, dostęp z dnia 14.09.2023.”
3. M. Kołpa, A. Grochowska, B. Kubik, and K. Stradomska, “Lifestyle, metabolic compensation in patients with type 2 diabetes mellitus and the risk of chronic disease complications,” *Clinical Diabetology*, vol. 7, no. 3, pp. 151–158, May 2018, doi: 10.5603/DK.2018.0011.
4. K. L. McGinigle *et al.*, “Poor glycemic control is associated with significant increase in major limb amputation and adverse events in the 30-day postoperative period after infrainguinal bypass,” *J Vasc Surg*, vol. 72, no. 3, pp. 987–994, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.jvs.2019.11.048.
5. M. Rajaei, P. L. Bosarge, R. L. Griffin, G. McGwin, J. O. Jansen, and J. D. Kerby, “Impact of Glycemic Control on Risk of Mortality and Complications in Trauma Patients,” *Shock*, vol. 54, no. 1, pp. 30–34, Jul. 2020, doi: 10.1097/SHK.0000000000001466.
6. H. Baek *et al.*, “Characteristics of Glycemic Control and Long-Term Complications in Patients with Young-Onset Type 2 Diabetes,” *Endocrinology and Metabolism*, vol. 37, no. 4, pp. 641–651, Aug. 2022, doi: 10.3803/EnM.2022.1501.
7. R. J. McCrimmon, “Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes.,” *Diabetologia*, vol. 64, no. 5, pp. 971–977, May 2021, doi: 10.1007/s00125-020-05369-0.
8. M. Hanefeld, E. Duetting, and P. Bramlage, “Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review.,” *Cardiovasc Diabetol*, vol. 12, p. 135, Sep. 2013, doi: 10.1186/1475-2840-12-135.
9. Y. Lu, W. Wang, J. Liu, M. Xie, Q. Liu, and S. Li, “Vascular complications of diabetes: A narrative review.,” *Medicine*, vol. 102, no. 40, p. e35285, Oct. 2023, doi: 10.1097/MD.0000000000035285.

10. Y. Li *et al.*, “Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies.,” *Signal Transduct Target Ther*, vol. 8, no. 1, p. 152, Apr. 2023, doi: 10.1038/s41392-023-01400-z.
11. J. Goldney, J. A. Sargeant, and M. J. Davies, “Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy.,” *Diabetologia*, vol. 66, no. 10, pp. 1832–1845, Oct. 2023, doi: 10.1007/s00125-023-05988-3.
12. M. C. Chang and S. Yang, “Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review.,” *Ann Palliat Med*, vol. 12, no. 2, pp. 390–398, Mar. 2023, doi: 10.21037/apm-22-693.
13. M. Silsby *et al.*, “Advances in diagnosis and management of distal sensory polyneuropathies.,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 94, no. 12, pp. 1025–1039, Dec. 2023, doi: 10.1136/jnnp-2021-328489.
14. A. J. M. Boulton and R. W. Whitehouse, *The Diabetic Foot*. 2000.
15. J. M. Raja, M. A. Maturana, S. Kayali, A. Khouzam, and N. Efeovbokhan, “Diabetic foot ulcer: A comprehensive review of pathophysiology and management modalities.,” *World J Clin Cases*, vol. 11, no. 8, pp. 1684–1693, Mar. 2023, doi: 10.12998/wjcc.v11.i8.1684.
16. S. Rossboth, M. Lechleitner, and W. Oberaigner, “Risk factors for diabetic foot complications in type 2 diabetes-A systematic review.,” *Endocrinol Diabetes Metab*, vol. 4, no. 1, p. e00175, Jan. 2021, doi: 10.1002/edm2.175.
17. “https://diabetyk.org.pl/zespol-stopy-cukrzycowej/, dostęp z dnia 20.08.2023”.
18. D. G. Armstrong, T.-W. Tan, A. J. M. Boulton, and S. A. Bus, “Diabetic Foot Ulcers: A Review.,” *JAMA*, vol. 330, no. 1, pp. 62–75, Jul. 2023, doi: 10.1001/jama.2023.10578.
19. V. Dremin *et al.*, “Skin Complications of Diabetes Mellitus Revealed by Polarized Hyperspectral Imaging and Machine Learning,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 40, no. 4, pp. 1207–1216, Apr. 2021, doi: 10.1109/TMI.2021.3049591.
20. M. Monteiro-Soares *et al.*, “Diabetic foot ulcer classifications: A critical review,” *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 36, no. S1, Mar. 2020, doi: 10.1002/dmrr.3272.
21. N. S. Kushwaha, D. B. Rana, A. Singh, S. Saxena, S. Srivastava, and V. Sharma, “Assessment of Nutrition Status and Its Effect on Outcomes in Patients With Limb Injuries Using the Subjective Global Assessment as a Screening Tool.,” *Cureus*, vol. 15, no. 9, p. e44953, Sep. 2023, doi: 10.7759/cureus.44953.
22. E. Everett and N. Mathioudakis, “Update on management of diabetic foot ulcers.,” *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1411, no. 1, pp. 153–165, Jan. 2018, doi: 10.1111/nyas.13569.
23. M. González-Colaço Harmand, A. Tejera Concepción, F. J. Farráis Expósito, J. Domínguez González, and Y. Ramallo-Fariña, “Pilot Study on the Relationship between Malnutrition and Grip Strength with Prognosis in Diabetic Foot.,” *Nutrients*, vol. 15, no. 17, Aug. 2023, doi: 10.3390/nu15173710.
24. R. Basiri, M. T. Spicer, C. W. Levenson, M. J. Ormsbee, T. Ledermann, and B. H. Arjmandi, “Nutritional Supplementation Concurrent with Nutrition Education Accelerates the Wound Healing Process in Patients with Diabetic Foot Ulcers.,” *Biomedicines*, vol. 8, no. 8, Aug. 2020, doi: 10.3390/biomedicines8080263.
25. M. Joshi, P. Hiremath, J. John, N. Ranadive, K. Nandakumar, and J. Mudgal, “Modulatory role of vitamins A, B3, C, D, and E on skin health, immunity, microbiome, and diseases.,” *Pharmacol Rep*, vol. 75, no. 5, pp. 1096–1114, Oct. 2023, doi: 10.1007/s43440-023-00520-1.
26. Maciejczyk M, Jamiołkowska M, Prokopiuk S, and Car H, “Kosmeceutyki przeciwstarzeniowe o działaniu antyoksydacyjnym,” *Dermatologia po dyplomie*, pp. 2–6, 2015.
27. J. Sajovic, A. Meglič, D. Glavač, Š. Markelj, M. Hawlina, and A. Fakin, “The Role of Vitamin A in Retinal Diseases.,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 3, Jan. 2022, doi: 10.3390/ijms23031014.
28. M. T. Cabezuelo, R. Zaragozá, T. Barber, and J. R. Viña, “Role of Vitamin A in Mammary Gland Development and Lactation.,” *Nutrients*, vol. 12, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.3390/nu12010080.
29. H. Schaefer, “Penetration and percutaneous absorption of topical retinoids. A review.,” *Skin Pharmacol*, vol. 6 Suppl 1, pp. 17–23, 1993, doi: 10.1159/000211160.

30. P. A. Lehman, J. T. Slattery, and T. J. Franz, “Percutaneous absorption of retinoids: influence of vehicle, light exposure, and dose.,” *J Invest Dermatol*, vol. 91, no. 1, pp. 56–61, Jul. 1988, doi: 10.1111/1523-1747.ep12463289.
31. J. M. Pullar, A. C. Carr, and M. C. M. Vissers, “The Roles of Vitamin C in Skin Health.,” *Nutrients*, vol. 9, no. 8, Aug. 2017, doi: 10.3390/nu9080866.
32. S. E. Trasino and L. J. Gudas, “Vitamin A: a missing link in diabetes?,” *Diabetes Manag (Lond)*, vol. 5, no. 5, pp. 359–367, 2015, doi: 10.2217/dmt.15.30.
33. C. A. VanBuren and H. B. Everts, “Vitamin A in Skin and Hair: An Update.,” *Nutrients*, vol. 14, no. 14, Jul. 2022, doi: 10.3390/nu14142952.
34. A. G. Murillo, S. Hu, and M. L. Fernandez, “Zeaxanthin: Metabolism, Properties, and Antioxidant Protection of Eyes, Heart, Liver, and Skin.,” *Antioxidants (Basel)*, vol. 8, no. 9, Sep. 2019, doi: 10.3390/antiox8090390.
35. J. Oh *et al.*, “Radical scavenging activity-based and AP-1-targeted anti-inflammatory effects of lutein in macrophage-like and skin keratinocytic cells.,” *Mediators Inflamm*, vol. 2013, p. 787042, 2013, doi: 10.1155/2013/787042.
36. J. Solway, M. McBride, F. Haq, W. Abdul, and R. Miller, “Diet and Dermatology: The Role of a Whole-food, Plant-based Diet in Preventing and Reversing Skin Aging-A Review.,” *J Clin Aesthet Dermatol*, vol. 13, no. 5, pp. 38–43, May 2020.
37. R. L. Roberts, J. Green, and B. Lewis, “Lutein and zeaxanthin in eye and skin health.,” *Clin Dermatol*, vol. 27, no. 2, pp. 195–201, 2009, doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.01.011.
38. P. Palombo *et al.*, “Beneficial long-term effects of combined oral/topical antioxidant treatment with the carotenoids lutein and zeaxanthin on human skin: a double-blind, placebo-controlled study.,” *Skin Pharmacol Physiol*, vol. 20, no. 4, pp. 199–210, 2007, doi: 10.1159/000101807.
39. A. C. Carr and S. Maggini, “Vitamin C and Immune Function.,” *Nutrients*, vol. 9, no. 11, Nov. 2017, doi: 10.3390/nu9111211.
40. F. Saponaro, A. Saba, and R. Zucchi, “An Update on Vitamin D Metabolism.,” *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 18, Sep. 2020, doi: 10.3390/ijms21186573.
41. A. Piotrowska, J. Wierzbicka, and M. A. Żmijewski, “Vitamin D in the skin physiology and pathology.,” *Acta Biochim Pol*, vol. 63, no. 1, pp. 17–29, 2016, doi: 10.18388/abp.2015_1104.
42. G. Bocheva, R. M. Slominski, and A. T. Slominski, “The Impact of Vitamin D on Skin Aging.,” *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 16, Aug. 2021, doi: 10.3390/ijms22169097.
43. M. Halder *et al.*, “Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease.,” *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 4, Feb. 2019, doi: 10.3390/ijms20040896.
44. J. Shin, S. J. Yang, and Y. Lim, “Gamma-tocopherol supplementation ameliorated hyper-inflammatory response during the early cutaneous wound healing in alloxan-induced diabetic mice.,” *Exp Biol Med (Maywood)*, vol. 242, no. 5, pp. 505–515, Mar. 2017, doi: 10.1177/1535370216683836.
45. A. Torres *et al.*, “How to Promote Skin Repair? In-Depth Look at Pharmaceutical and Cosmetic Strategies.,” *Pharmaceuticals (Basel)*, vol. 16, no. 4, Apr. 2023, doi: 10.3390/ph16040573.
46. R. Hobson, “Vitamin E and wound healing: an evidence-based review.,” *Int Wound J*, vol. 13, no. 3, pp. 331–5, Jun. 2016, doi: 10.1111/iwj.12295.
47. N. Pazyar, G. Houshmand, R. Yaghoobi, A. A. Hemmati, Z. Zeineli, and B. Ghorbanzadeh, “Wound healing effects of topical Vitamin K: A randomized controlled trial.,” *Indian J Pharmacol*, vol. 51, no. 2, pp. 88–92, 2019, doi: 10.4103/ijp.IJP_183_18.
48. A. A. Hemmati, G. Houshmand, B. Ghorbanzadeh, M. Nemati, and M. A. Behmanesh, “Topical vitamin K1 promotes repair of full thickness wound in rat.,” *Indian J Pharmacol*, vol. 46, no. 4, pp. 409–12, 2014, doi: 10.4103/0253-7613.135953.
49. N. Pazyar, G. Houshmand, R. Yaghoobi, A. A. Hemmati, Z. Zeineli, and B. Ghorbanzadeh, “Wound healing effects of topical Vitamin K: A randomized controlled trial.,” *Indian J Pharmacol*, vol. 51, no. 2, pp. 88–92, 2019, doi: 10.4103/ijp.IJP_183_18.
50. G. Piuri *et al.*, “Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes.,” *Nutrients*, vol. 13, no. 2, Jan. 2021, doi: 10.3390/nu13020320.

51. F. Yang *et al.*, “Sustained release of magnesium and zinc ions synergistically accelerates wound healing.,” *Bioact Mater*, vol. 26, pp. 88–101, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.02.019.
52. N. C. Chandrasekaran, W. Y. Sanchez, Y. H. Mohammed, J. E. Grice, M. S. Roberts, and R. T. Barnard, “Permeation of topically applied Magnesium ions through human skin is facilitated by hair follicles.,” *Magnes Res*, vol. 29, no. 2, pp. 35–42, Jun. 2016, doi: 10.1684/mrh.2016.0402.
53. T. Quan, “Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol.,” *Biomolecules*, vol. 13, no. 11, Nov. 2023, doi: 10.3390/biom13111614.

Rola i skuteczność suplementacji preparatami kolagenu

The role and effectiveness of supplementation with collagen preparations

Anna Grajewska[1]*, Monika Prończuk[2], Iga Błońska[3], Edyta Rysiak[1]

[1]Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; anna.grajewska@sd.umb.edu.pl (autor korespondencyjny)
[2]Apteka Główna, ul. Wyzwolenia 9, 19-100 Mońki
[3]Studenckie Koło Naukowe Farmacji Społecznej przy Zakładzie Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wprowadzenie

Skóra jest wielofunkcyjnym narządem o złożonej strukturze, który tworzy barierę ochronną przed szkodliwymi drobnoustrojami i środowiskiem zewnętrznym. Składa się z trzech odrębnych warstw tkankowych: naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej. Istotną rolę w budowie skóry właściwej tworzą jej komponenty w postaci białek strukturalnych – kolagenu i elastyny. Kolagen ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania układów narządów czy przebiegu procesów metabolicznych, a także warunkuje kondycję skóry. Od wielu lat na rynku dostępne są preparaty i suplementy diety, będące różnymi formami kolagenu, pochodzące z rozmaitych źródeł i o różnorodnej efektywności. Niniejsza praca stanowi przegląd dostępnych danych literaturowych, dotyczących roli i skuteczności stosowanych preparatów kolagenu.

Kolagen jest głównym białkiem tkanki łącznej i obejmuje około 30% wszystkich białek człowieka. Składa się z trzech łańcuchów polipeptydowych - cechą charakterystyczną struktury wszystkich białek kolagenowych jest tworzenie konformacji tzw. liny, czyli prawoskrętnej, rozciągniętej superhelisy, która

powstaje przez nawijanie się 3 pojedynczych, lewoskrętnych łańcuchów polipeptydowych wokół wspólnej osi. Białko to zbudowane jest z glicyny, proliny, alaniny, hydroksyproliny oraz hydroksylizyny – aminokwasów. Szacuje się, że blisko 40% całego kolagenu znajduje się w skórze, gdzie obejmuje około 70% wszystkich białek skóry. W przeważającej większości są to białka budujące skórę właściwą. Co istotne, to w tym miejscu znajdują się fibroblasty odpowiadające za rozkład i syntezę tych białek, a balans między tymi dwoma procesami jest warunkiem prawidłowego funkcjonowania na poziomie tkanki łącznej. Proces biosyntezy kolagenu jest złożony i wieloetapowy. Liczące od 662 do nawet 3152 reszt aminokwasowych pojedyncze łańcuchy przyjmują samorzutnie formę lewoskrętnej alfa-helisy, którą stabilizują mostki wodorowe. Następnie powstaje tropokolagen – element złożony z trzech polipeptydowych łańcuchów związanych ze sobą wiązaniami wodorowymi, które to tworzą superhelisę, potrójną helisę prawoskrętną. Dzięki tej właściwości cząsteczka kolagenu staje się nierozpuszczalna lub słabo rozpuszczalna w wodzie. Enzymami mającymi zdolność degradacyjną kolagenu fibrylarnego to kolagenazy [1, 2].

Odkryto i sklasyfikowano 29 typów kolagenu, które to zróżnicowane są pod względem właściwości, budowy, umiejscowieniem w organizmie. Klasyfikacja oparta jest na kryterium wspólnych cech budowy, przy czym wyróżnić należy:

- kolagen fibrylarny,
- kolagen niefibrylarny:
- kolagen błony podstawnej,
- kolagen kotwiczący,
- kolagen tworzący mikrowłókna,
- kolagen tworzący heksagonalne układy sieciowe,
- kolagen zawierający domeny transbłonowe MACITs,
- kolagen typu FACITs,
- kolagen typu MULTIPLEXINs.

Największym zainteresowaniem wśród badań naukowych cieszy się kolagen fibrylarny, który to stanowi nawet ok. 90% masy kolagenu w organizmie. Grupa ta obejmuje kolageny typu I, II, III, V i XI. Kolageny te tworzą wysoce zorganizowane włókna i fibryle, i zapewniają wsparcie strukturalne dla organizmu w kośćcu, skórze, naczyniach krwionośnych, nerwach, jelitach i włóknistych osłonach narządów.

Kolagen niefibrylarny – stanowiący pozostałe 10%, na który składają się typy: IV, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVIII, XXIX, jest podzielony na kilka różnych grup:

- kolagen błony podstawnej - typ IV,
- kolagen kotwiczący - typ VII,
- kolagen tworzący mikrowłókna - typy: VI, XXVIII, XXIX,
- kolagen tworzący heksagonalne układy sieciowe - typy: VIII, X,
- kolagen zawierając domeny transbłonowe MACITs - typy: XIII, XVII, XXIII, XXV,
- kolagen typu MULTIPLEXINs - XV, XVIII,
- kolagen typu FACITs - typy: IX, XII, XIV, XVI, XVI, XIX, XX, XXI, XXII, XXVI.

W zależności od występowania i pełnionych funkcji, kolagen różni się strukturą. Występuje w wielu tkankach organizmu. Stanowi o właściwej elastyczności, napięciu i sprężystości skóry, utrzymuje właściwy poziom jej nawilżenia. Typ I, najbardziej powszechnie występujący rodzaj kolagenu w organizmie, obecny jest w tkance łącznej kości, ścięgnach, tkance podskórnej i skórze, w tkance tworzącej blizny. Typ II, IX, X, XI znajduje się w chrząstkach stawowych, typ III tworzy włókna tkanki łącznej właściwej siateczkowej w trakcie zabliźniania ran w tkance tworzącej się z fibroblastów, podobnie typ XII. Z kolei typ IV tworzy cienkie membrany między różnymi tkankami, występuje w błonie podstawnej, mikrowłóknach międzytkankowych, typ V stanowi dopełnienie typu I, podobnie typ VI, który jest uzupełnieniem V. W tkance nabłonkowej, skórze

czy na powierzchni tętnic znajduje się typ VII, w śródbłonku, tkankach budujących wnętrza tętnic i żył oraz błony śluzowe – typ VIII. Ponadto jest elementem budulcowym organów, chrząstek naczyń krwionośnych, rogówki oka, kości i stanowi ochronę narządów wewnętrznych [1-4].

Oprócz istnienia 29 typów kolagenu, w rodzinie kolagenów występuje jeszcze większa różnorodność ze względu na istnienie kilku izoform molekularnych dla tego samego typu kolagenu (kolageny IV i VI) oraz izoform hybrydowych składających się z łańcuchów a należących do dwóch różnych typów kolagenu (cząsteczki typu V/XI).

Kolagen posiada szereg właściwości zarówno biochemicznych, jak i biofizycznych, co czyni go ważnym białkiem. Właściwości te obejmują: rozpuszczalność, wytrzymałość, pośredniczenie w oddziaływaniach wewnątrzkomórkowych, stabilność, zdolność do biodegradacji i niską immunogenność. Kolagen jest biosyntetyzowany w sposób, który umożliwia wydzielanie rozpuszczalnego kolagenu przez komórki, a następnie jego modyfikację w celu wytworzenia wielu różnych struktur. Fizyczno-mechaniczną właściwością kolagenu jest wysoka wytrzymałość na rozciąganie i minimalna rozciągliwość, które zależą od ilości nierozpuszczalnego kolagenu oraz interakcji z glikoproteinami i proteoglikanami. Dlatego właśnie ma zdolność przenoszenia sił rozciągających i ściskających o dużej wartości. Kolagen ma niską immunogenność, szczególnie w oczyszczonej, niezdenaturowanej formie. Słaba antygenowość kolagenu została powiązana z jego zdolnością do opierania się trawieniu przez zwykłe enzymy proteolityczne oraz ze zdolnością jego spiralnej struktury do ukrywania potencjalnych czynników antygenowych [1, 3, 5]. Właściwości chemiczne zależą od obecności kowalencyjnych wiązań krzyżowych, które nadają kolagenowi kontrolowaną stabilność. Istnieją dwa rodzaje wiązań krzyżowych: wewnątrzcząsteczkowe i międzycząsteczkowe. Wiązania krzyżowe mogą być wprowadzane do rozpuszczalnego kolagenu in vitro za pomocą odczynników fizycznych lub chemicznych, nadając mu strukturę i stabilność. Co istotne, ko-

lagen jest biodegradowalny, ulega rozkładowi przez kolagenazy, które powodują rozszczepienie w fizjologicznych warunkach pH i temperatury. Proces ten jest mechanizmem biologicznym, który wraz z jego biosyntezą kontroluje wzrost, morfogenezę i naprawę kolagenu. Kiedy kolagen jest przeszczepiany do tkanek, ulega degradacji, nie pozostawiając trwałych obcych pozostałości. Tę właściwość można ograniczyć lub nawet zahamować poprzez sieciowanie. Jedną z najważniejszych kwestii biologicznych właściwości kolagenu stanowi to, że jest on naturalną substancją wspierającą i wspomagającą wzrost różnych komórek i tkanek w organizmie. Działa jako szkielet w połączeniu z innymi cząsteczkami zewnątrzkomórkowymi, takimi jak glikozaminoglikany i fibronektyna. Ponadto uważa się, że kolagen może sprzyjać gojeniu się ran ze względu na inne właściwości chemotaktyczne, działając jako centra zarodkowania, które tworzą struktury fibrylarne [2, 5, 6].

Białka strukturalne, w tym kolagen, charakteryzują się dużą odpornością na działanie czynników mechanicznych oraz fizycznych i chemicznych. Dzięki temu kolagen pełni rolę jednego z podstawowych budulców tkanki łącznej na poziomie komórkowym, spajając wszystkie elementy strukturalne. Warto zaznaczyć, że kolagen jest bardzo ważnym białkiem w procesie starzenia, ponieważ wpływa na właściwości strukturalne, mechaniczne, organizacyjne i tkankowe organizmu. Poziom kolagenu w organizmie jest różny w zależności od wieku i zmniejsza się od 25. roku życia, przy czym około 60. roku życia zdolność do jego syntezy zanika. W związku z tym występować mogą niedobory tego białka, które związane są z pogorszeniem kondycji, poziomu nawilżenia i utratą jędrności skóry, dłuższym czasem gojenia się ran, pojawieniem się zmarszczek, spadkiem kondycji włosów i paznokci, bolesnością stawów, ich sztywnością, trudnościami z poruszaniem się, rozwojem chorób, w tym osteoporozy, problemów z układem krążenia, przewlekłym zmęczeniem, problemami z koncentracją [2, 3, 5].

Skóra jest największym organem w ludzkim ciele i stanowi główną barierę dla środowiska zewnętrznego. Kolagen, elastyna i kwas hialuronowy są głównymi składnikami skóry i odgrywają ważną rolę w utrzymaniu jej struktury i nawilżenia. Kolagen skóry jest produkowany głównie przez fibroblasty, które wytwarzają trzy składniki macierzy zewnątrzkomórkowej skóry właściwej: włókna kolagenowe, włókna sprężyste i proteoglikany. Bogata w kolagen macierz zewnątrzkomórkowa buduje i regeneruje strukturę składników skóry, a kolagen jest najliczniej występującą tkanką łączną w skórze właściwej, poza tym odpowiada za jej wytrzymałość i sprężystość. Każdy człowiek znajduje się pod stałym wpływem czynników wewnętrznych i zewnętrznych, które wpływają na proces starzenia się, a niektóre z nich przyczyniają się do uszkodzenia lub utraty funkcjonalności skóry [7, 8]. Promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe, zanieczyszczenia powietrza, dym tytoniowy, złe odżywianie i nadmierne stosowanie środków kosmetycznych to przykłady czynników zewnętrznych, zwanych również środowiskowymi. Z kolei wewnętrzne procesy zachodzą z powodu uwarunkowań genetycznych, które różnią się między poszczególnymi osobami. W różnych warstwach skóry samoistne starzenie powoduje zmiany strukturalne i funkcjonalne, sprawiając, że skóra staje się cieńsza, a tym samym zmniejsza się jej zdolność do pełnienia bariery ochronnej. Zmiany w strukturze kolagenu typu I (najobficiej występującego białka strukturalnego w skórze) są oznaką starzenia i fotostarzenia się ludzkiej skóry i przyczyniają się do zmniejszenia jej wytrzymałości, a w konsekwencji do powstawania zmarszczek. Starzenie się prowadzi do zmniejszenia zarówno liczby wiązek kolagenu w skórze, jak i ich syntezy. Zmiany te mogą przyczyniać się do zwiększonej wiotkości, kruchości i suchości skóry. Starzenie się może również zaburzać proces gojenia się ran, pigmentację skóry, unaczynienie i obniżać jej odporność [8, 9].

Utrata kolagenu w tkankach kostno-stawowych jest zjawiskiem fizjologicznym o wieloczynnikowej etiologii, a jej nasilenie jest związane ze starzeniem się, profilem hormonalnym, otyłością, procesami zapalnymi, unieruchomieniem, przeciążeniem mechanicznym i uszkodzeniem stawów. Aktywność fizyczna jest uważana za modyfikowalny czynnik ochronny przed utratą kolagenu i wieloma

innymi chorobami współistniejącymi. Jednak czynniki związane z ćwiczeniami fizycznymi, takie jak kontakt, uderzenie, powtarzające się obciążenie i przeciążenie stawów, zwiększają ryzyko urazów stawów u osób aktywnych. Na stawy może wpływać kilka stanów patologicznych. Choroba zwyrodnieniowa stawów jest najbardziej rozpowszechniona i charakteryzuje się powolną i stopniową degradacją chrząstki oraz zwężeniem przestrzeni stawowej. Stan ten może rozwijać się przez dziesięciolecia, a głównymi objawami są ból i postępująca utrata funkcji stawów. Dyskomfort stawów, zwykle związany z bólem, zmniejsza mobilność i zdolność do wykonywania rutynowych zadań, bezpośrednio wpływając na jakość życia danej osoby, zwłaszcza gdy występuje w biodrach, kolanach i dolnej części pleców. Uszkodzenie stawów wywołuje mikrouszkodzenia w tkance łącznej i zmniejsza zdolność fibroblastów do syntezy nowej tkanki, prowadząc do spowolnienia tempa odnowy, prowadząc do degeneracji macierzy tkankowej wraz ze stresem biomechanicznym/funkcjonalnym stawu, może wywołać odpowiedź zapalną, która z kolei może się pogorszyć, ostatecznie ewoluując w nieodwracalną utratę zdolności funkcjonalnej stawu. Chrząstka składa się głównie z macierzy zewnątrzkomórkowej, sieci białek, takich jak kolagen typu II, oddziałujących z polisacharydami, takimi jak kwas hialuronowy i siarczan chondroityny - wszystkie syntetyzowane i wydzielane przez chondrocyty. Podczas normalnej odbudowy (metabolizmu) chrząstki w zdrowych stawach, tempo produkcji macierzy zewnątrzkomórkowej równoważy się z tempem jej degradacji, zapewniając homeostazę osiąganą poprzez ciągłą odbudowę chrząstki [7-9].

Aby zapobiegać niedoborom i uzupełniać braki kolagenu w organizmie należy zwrócić uwagę na jego ilość dostarczaną do organizmu w diecie. Najbogatsze w to białko są tzw. produkty kolagenowe – galarety i galaretki owocowe, warzywne, rybne, mięsne, żelatyna, podroby, wywary mięsne i z kości, jaja, rośliny strączkowe, orzechy, soja, czy algi morskie. Poza produktami spożywczymi na rynku dostępnych jest wiele suplementów z kolagenem. Wyróżnić należy preparaty zawierające kolagen hydrolizowany, niedenaturowany i wegań-

ski. Przyjmuje się, że 2,5–15 g to dzienna dawka kolagenu, która jest bezpieczna i skuteczna. Wśród suplementów dostępnych na rynku wyodrębnić należy te w postaci kapsułek tabletek i kostek, w formie płynnej, w formie proszku do przygotowywania roztworu, czy żeli. Preparaty te zawierają zwykle hydrolizowany, liofilizowany kolagen, kolagen morski, kolagen rybi, kolagen pochodzenia wołowego, wieprzowego, peptydy kolagenowe. Ponadto w skład tego rodzaju produktów wchodzą najczęściej kwas hialuronowy, witamina C, biotyna, cynk, selen, siarczan glukozaminy czy siarczan chondroityny [7-11].

Oprócz bycia źródłem aminokwasów, produkty kolagenowe mogą wykazywać aktywność biologiczną w komórkach macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez swoje bioaktywne peptydy, co uzasadnia ich zastosowanie w suplementach diety i preparatach farmaceutycznych. Kolagen jest pozyskiwany z przemysłowych produktów ubocznych, takich jak kości, chrząstki, ścięgna i skóra bydła, świń, kurczaków, ryb lub innych organizmów morskich, i może być poddawany procesowi hydrolizy w celu uzyskania bioaktywnych peptydów. Stosowane w hydrolizie białek, czynniki i metody wpływają na skład peptydów obecnych w produkcie końcowym i mogą wpływać na masę cząsteczkową, skład aminokwasowy oraz rozpuszczalność i właściwości funkcjonalne produktu. Peptydy o niskiej masie cząsteczkowej mają zazwyczaj lepszą bioaktywność w porównaniu z peptydami o wyższej masie cząsteczkowej. Zaletą stosowania hydrolizatów kolagenu w porównaniu z natywnym kolagenem jest ich wysoki stopień przyswajalności, co przyczynia się do zwiększonego wchłaniania, dystrybucji i wykorzystania w organizmie człowieka. Największe korzyści ze stosowania peptydów kolagenowych występują w grupach osób z problemem degradacji kolagenu lub narażonych na większe ryzyko rozwoju tego typu schorzeń, takich jak utrata kości i chrząstki w wyniku starzenia się, a nawet w wyniku intensywnej aktywności fizycznej, urazów stawów, nadwagi, zmian hormonalnych, urazów, oparzeń, agresywnej terapii przeciwnowotworowej oraz implantów skóry i zębów. Dlatego kolagen można uznać za nutriceutyk, ponieważ oprócz funkcji odżywczej (dostarczanie aminokwasów), wspomaga korzyści fi-

zjologiczne i ochronę przed niektórymi chorobami. Kolagen jest źródłem aminokwasów niezbędnych warunkowo (glicyny i proliny), które są ważne w niektórych funkcjach fizjologicznych organizmu [10-13].

Dostępność biologiczna aminokwasów i peptydów w jelitach, ich szybkość wchłaniania i dostępność w krwiobiegu określają ich biodostępność dla regulacji procesów metabolicznych w tkankach docelowych. Kolagen jest trawiony w przewodzie pokarmowym, uwalnia aminokwasy i peptydy w jelicie cienkim, które są wchłaniane. Degradacja polimerycznej struktury kolagenu jest pierwszym etapem trawienia i tworzy peptydy, zwłaszcza dipeptydy, tripeptydy lub wolne aminokwasy. Zanim składniki pokarmu dotrą do krwi, pokonują wiele barier, takich jak degradacja enzymatyczna i oddziaływanie z transporterami błonowymi. Podczas trawienia kilka proteaz występujących w jelicie cienkim, takich jak proteaza trzustkowa i peptydazy, bierze udział w degradacji polimerycznej struktury białek. Prawdopodobnie obecność proliny i hydroksyproliny w jego strukturze jest odpowiedzialna za tworzenie bioaktywnych peptydów, ponieważ oba zapewniają odporność na działanie proteaz, ograniczając hydrolizę. Hydrolizat kolagenu i żelatyna mogą być stosowane w przemyśle spożywczym, kosmetycznym lub farmaceutycznym jako naturalny dodatek. Takie właściwości jak doskonała biodegradowalność, niska immunogenność i możliwości produkcji na dużą skalę sprawiają, że są to interesujące związki do szerokiego zastosowania przemysłowego w przemyśle spożywczym, kosmetycznym czy medycynie [9, 11, 13].

Suplementacja kolagenem może być korzystna w leczeniu zmian skórnych, redukując zmarszczki, zwiększając elastyczność, nawilżenie, jędrność i jasność skóry, zmniejszając pory i elastozę słoneczną, oraz zwiększając gęstość syntezy kolagenu i zawartość skóry. Zastosowanie kolagenu w leczeniu zmian ortopedycznych zwiększa wytrzymałość, gęstość i masę mineralną kości, zmniejsza degradację macierzy zewnątrzkomórkowej, hamuje cytokiny za-

palne, poprawia stabilność stawów, wydolność funkcjonalną i sztywność/ruchliwość oraz regenerację mięśni, zmniejsza ból i łagodzi markery degradacji chrząstki stawowej [11, 13].

Suplementy diety mogą zawierać w swoim składzie witaminy i składniki mineralne, które naturalnie występują w żywności i spożywane są jako jej część, oraz inne substancje wykazujące efekt odżywczy lub inny efekt fizjologiczny. Składniki i ich ilości w suplementach diety muszą by takie, by nie stanowiły zagrożenia przy normalnym ich stosowaniu, zgodnie z zaleceniami producenta. Należy mieć jednak na uwadze, że ryzyko zależy od wielu czynników i może się różnić w zależności od okoliczności oraz czynników osobistych. Suplementy diety należy stosować świadomie i rozważnie [14]. Wymagania prawne w sprawie suplementów diety określone są w dyrektywie 2002/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 10 czerwca 2002 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do suplementów żywnościowych, ustawie z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia oraz rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 października 2007 r. w sprawie składu i oznakowania suplementów diety.

Cytując za Ustawą z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia [14]: „suplement diety – środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety, będący skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, pojedynczych lub złożonych, wprowadzany do obrotu w formie umożliwiającej dawkowanie, w postaci: kapsułek, tabletek, drażetek i w innych podobnych postaciach, saszetek z proszkiem, ampułek z płynem, butelek z kroplomierzem i w innych podobnych postaciach płynów i proszków przeznaczonych do spożywania w małych, odmierzonych ilościach jednostkowych, z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego”, należy podkreślić, że suplement nie jest lekiem, więc jego stosowanie zaleca się w celu uzupełnienia co-

dziennej diety w składniki odżywcze przy ewentualnych niedoborach, nie wykazuje on również działania leczniczego, w związku z tym, że jest to środek spożywczy nie wymaga tak restrykcyjnych przepisów jak lek. Zatem regulacja jasno określa, czym suplement jest i czym powinien się charakteryzować [14].

W doniesieniach literaturowych odnajduje się jednak dużą niejednorodność między różnymi, niezależnymi od siebie badaniami dotyczącymi kolagenu i jego skuteczności w preparatach doustnych, zwłaszcza w odniesieniu do rodzaju stosowanego kolagenu, czasu przyjmowania suplementacji i dawek. Rustad et. al. [9] podkreślają znaczenie krytycznej oceny literatury dotyczącej suplementacji preparatami kolagenu, ponieważ badacze odnoszą swoje wyniki do badań z małymi próbkami i dużą zmiennością podawanych dawek, czasu konsumpcji i rodzajów produktów (różne procesy hydrolizy generują różne peptydy). Co więcej, wskazuje się także na konflikt interesów, który jest istotną kwestią, ponieważ wiele badań jest finansowanych przez firmy produkujące preparaty zawierające kolagen [8]. Jhawar et. Al. [11] podkreślają, że potrzebne są dodatkowe badania kliniczne w celu pełniejszego zrozumienia skórnych skutków doustnej suplementacji kolagenem. Ponieważ trend ten nadal zyskuje na popularności, zwłaszcza ze względu na jego powszechną dostępność dla konsumentów, istnieje potrzeba przeprowadzenia bardziej rygorystycznych badań w celu potwierdzenia jego efektów. Do tego czasu klinicyści, dietetycy, doradcy żywieniowi, czy inni pracownicy ochrony zdrowia i dziedzin pokrewnych powinni być świadomi aktualnych doniesień literaturowych, aby odpowiednio i zgodnie z najnowszymi danymi, informować pacjentów [11, 15, 17].

Podsumowanie

Skuteczność kolagenu to wciąż temat aktualny, podnoszony często w publicznej dyskusji na temat suplementów diety. Zainteresowanie doustnymi suplementami kolagenowymi zapoczątkowało badania przedkliniczne i kliniczne

nad ich profilem bezpieczeństwa oraz efektywnością działania. Doustny kolagen jest potencjalnym środkiem w leczeniu zapalenia stawów - polecany głównie osobom z problemami stawowo-kostnymi, dodatkowo kolagen powinni przyjmować także sportowcy szczególnie narażeni na kontuzje. Kolagen stosowany jest w suplementacji jako element kuracji odmładzających, spowalniając procesy starzenia się skóry, opóźniając proces tworzenia się zmarszczek, wpływając na poziom nawilżenia skóry, wzmacniając paznokcie i włosy. Dodatkowo gotowe preparaty w składzie zawierać mogą dodatkowe, korzystne dla organizmu witaminy i mikroelementy. Zalecana dzienna dawka kolagenu może się różnić także w zależności od rodzaju przyjmowanego suplementu, a także rodzaju diety, aktywności i indywidualnych cech organizmu. Nie ma jednak pewności, że suplementy kolagenowe mają pozytywny wpływ na każdego, kto je przyjmuje. Tego typu produkty nie mają udowodnionej skuteczności, mają swoich zwolenników i przeciwników, natomiast przypuszczać można, iż badania nad ich wpływem na organizm będą jeszcze niejednokrotnie prowadzone.

Piśmiennictwo:

1. Żelaszczyk D., Waszkielewicz A., Marona H., Kolagen–struktura oraz zastosowanie w kosmetologii i medycynie estetycznej. Estetologia Medycyna i Kosmetologia 2012: 2(1), 14-20.
2. Shoulders M. D., Raines R. T., Collagen structure and stability. Annual review of biochemistry 2009: 78, 929-958.
3. Lee Chi H., Singla A., Lee Y., Biomedical applications of collagen. International journal of pharmaceutics 2001: 221.1-2, 1-22.
4. Sionkowska A., Adamiak K., Musiał K., Gadomska M., Collagen based materials in cosmetic applications: A review. Materials 2020, 13.19: 4217.
5. Bielajew B. J., Hu J. C., Athanasiou A. K, Collagen: quantification, biomechanics and role of minor subtypes in cartilage. Nature Reviews Materials 2020, 5.10 730-747.
6. Czubak K. A., Żbikowska H. M., Struktura, funkcja i znaczenie biomedyczne kolagenów. Annales Academiae Medicae Silesiensis 2014. Vol. 4. No. 68.
7. Banaś M., Pietrucha K., Typy i struktura białka kolagenowego. Zeszyty Naukowe Politechniki Łódzkiej, Chemia Spożywcza i Biotechnologia, 2009, Nr 1058, 93-103.
8. Kaziród K., Hunek A., Zapała M., Wiśniewska-Skomra J., Chmielarz K., Tylutka K., Hapon A., Kaziród, Suplementacja kolagenem-czy przynosi realne korzyści? Quality in Sport. 2023:13(1):88-107.
9. Rustad A. M., Nickles A. M., McKenney J. E., Bilimoria S. N., Lio P. A., Myths and media in oral collagen supplementation for the skin, nails, and hair: A review. Journal of cosmetic dermatology 2022, 21.2: 438-443.
10. Miranda R. B., Weimer P., Rossi R. C., Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Dermatology 2021. Volume 60, Issue 12, 1449-1461.

11. Jhawar N., Wang J. V., Saedi N., Oral collagen supplementation for skin aging: A fad or the future?. Journal of cosmetic dermatology 2020 19.4: 910-912.
12. Choi F. D., Sung C. T., Juhasz M. L. W., Mesinkovsk N. A., Oral collagen supplementation: a systematic review of dermatological applications. J Drugs Dermatol. 2019; 18(1): 9- 16.
13. Proksch E., Segger D., Degwert J., Schunck M., Zague V., Oesser S., Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. Skin Pharmacol Physiol. 2014; 27(1): 47- 55.
14. Ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia z dnia 25 sierpnia 2006r., Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225.
15. Barati M., Jabbari M., Navekar R., et al., Collagen supplementation for skin health: a mechanistic systematic review, J. Cosmet. Dermatol. 2020: 19 (11), 2820-2829.
16. Dyrektywa 2002/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 10 czerwca 2002 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do suplementów żywnościowych.
17. Hexsel D., Zague V., Schunck M., Siega C., Camozzato F.O., Oesser S., Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails, Cosmet Dermatol., 2017, 16 (4), 520-526.

Ocena stopnia przygotowania pacjentów do zmiany stylu życia po operacji bariatrycznej

Assessing patients' preparedness for lifestyle changes after bariatric surgery

Emilia Wawszczak[1*], Joanna Bąbos[2]

[1]*Wydział Medyczny, Collegium Medicum UKSW Warszawa; e.wawszczak@uksw.edu.pl (autor korespondencyjny)*
[2]*Katedra Pielęgniarstwa, AWF Warszawa*

Wprowadzenie

Jednym z wiodących problemów zdrowotnych wśród ludzi na całym świecie jest nadwaga i otyłość. Zjawisko to w ostatnich latach szczególnie przybrało na sile także na terenie naszego kraju. Pomimo rozwijającego się społeczeństwa, a wraz z tym idącej edukacji i świadomości zdrowotnej statystyki są zatrważające.

Światowa Organizacja Zdrowia w 2018 roku opublikowała, iż 39% dorosłych na świecie w 2016 roku miała nadmierną masę ciała (1,9 mld), a otyłość prawie ⅓ tej grupy (650 mln osób). Powyższe dane można zestawić z tymi sprzed 40 laty. Okazuje się, że liczba chorych z otyłością zwiększyła się prawie trzykrotnie[1]. Polacy na tle krajów Unii Europejskiej plasują się na 12. miejscu o najwyższym wskaźniku otyłości i 17. pod względem nadwagi. Ponad 58 % dorosłych walczy z nadwagą, a z otyłością 23%. Warto też wspomnieć o dzieciach, których problem dotyka już od najmłodszych lat. Aż 30% polskich dzieci w wieku 5 - 9 lat ma nadwagę, a 13% otyłość [2].

Nadwaga i otyłość są niebezpiecznymi z punktu widzenie zdrowotnego stanami, ponieważ niekontrolowanie szybko ewaluują w kierunku cukrzycy typu II, niewydolności serca, nowotworów czy choroby niedokrwiennej serca [3,4].

Są one wyzwaniem dla medycyny, pielęgniarstwa i systemów społecznych poszczególnych społeczeństw. Pomimo ogólnie dostępnej wiedzy na temat destrukcyjnego wpływu otyłości na zdrowie i życie nie każdy człowiek jest w stanie unieść ciężar zmiany swojego trybu życia, diety, zmobilizować się do zwiększenia własnej aktywności fizycznej, co w konsekwencji przyczyniłoby się do regulacji masy ciała.

Zgodnie z definicją International Diabetes Federation otyłość brzuszna wraz z współistniejącymi zaburzeniami lipidowymi, zwiększonym stężeniem poziomu glukozy we krwi oraz nadciśnieniem tętniczym daje podstawy do stwierdzenia zespołu metabolicznego u pacjenta. Leczenie otyłości w sposób zachowawczy nie daje tak dużej skuteczności i trwałości jak zabiegi bariatryczne. Zmniejszając masę ciała pacjent ma możliwość zahamowania bądź wyeliminowania szeregu chorób, u podnóża których leży otyłość. Udowodniono, że dzięki temu pacjenci mają szansę na dłuższe życie oraz na poprawę jego jakości. Wymaga to jednak od nich samych dużej mobilizacji i współpracy z zespołem medycznym.

Głównym celem zabiegów bariatrycznych uznawanych obecnie za najskuteczniejszy sposób leczenia otyłości olbrzymiej jest redukcja masy ciała. To w konsekwencji przyczynia się do redukcji śmiertelności [5]. Udowodniono również poprawę, a nawet całkowite ustąpienie schorzeń i chorób współistniejących z otyłością, np.: cukrzycy typu II, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Leczenie bariatryczne należy rozważać wtedy, gdy leczenie zachowawcze nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub osiągnięte wyniki były krótkotrwałe [5, 6]. Chcąc uzyskać pozytywny efekt leczenia, pacjent musi zmienić swój styl życia. Powinien przede wszystkim zacząć przestrzegać zaleceń dietetycznych oraz zwiększyć aktywność fizyczną [7]. Należy jednak pamiętać o tym, że każdego otyłego pacjenta należy rozpatrywać indywidualnie, gdyż na ogół towarzyszy mu specyficzny do miejsca zamieszkania i ról społecznych tryb życia, różne nawyki żywieniowe, niepowtarzalna historia leczenia, możliwe przebyte operacje. Stąd też indywidualny niezbędny jest dobór metod leczenia operacyjnego zważając

na benefity w postaci trwałej utraty masy ciała z minimalizacją ryzyka okołozabiegowego. W tym celu niezbędny jest dokładny wywiad i szczera rozmowa z pacjentem [1, 6].

Celem niniejszej pracy jest sprawdzenie czy i w jakim stopniu pacjenci zakwalifikowani do operacji bariatrycznej w okresie przedoperacyjnym są świadomi i gotowi do zmiany stylu życia po operacji.

Materiał i metoda

Metodą badawczą wykorzystaną w pracy był sondaż diagnostyczny z zastosowaniem techniki ankietowania z użyciem narzędzia, którym był autorski kwestionariusz ankiety.

Ankietę przeprowadzono wśród pacjentów leczonych w Szpitalu z Przychodnią Euro Medi Care we Wrocławiu. W badaniu wzięło udział 144 osoby w wieku od 19 do 77 lat. Sondaż był w pełni anonimowy, a respondenci na każdym jego etapie mieli możliwość odstąpienia od udzielenia odpowiedzi. Autorski kwestionariusz ankiety zawierał 25 pytań. Pierwsze 4 dotyczyły danych socjodemograficznych, zaś pozostałe sprawdzały poziom wiedzy pacjentów dotyczących zmiany trybu życia po operacjach bariatrycznych oraz poziom przygotowania i motywacji do zmagania się z trudami podjęcia nowego modelu życia. Wszystkie pytania były jednokrotnego wyboru. W celu weryfikacji istotności różnic między dwiema niezależnymi grupami zastosowano test rang U Manna Whitneya, a dla porównań dla więcej niż dwóch grup test Kruskala Wallisa (H). Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono przy standaryzowanym poziomie istotności $p<0,05$. Wszystkie obliczenia i wykresy wykonano przy użyciu programu SPSS oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Wyniki

W badaniu udział wzięło 144 badanych, z czego większość stanowiły kobiety (91%). Średni wiek badanych wynosił 39 lat (SD=8,69). Najliczniejszą grupą wiekową były osoby między 30 a 39 rokiem życia (39%). Najmniej liczne były osoby powyżej 50 roku życia (11%).

Blisko jedna trzecia badanych (31%) to mieszkańcy wsi. Mieszkańcy miast do 50 tys. ludności stanowili 15% ankietowanych. Z największych miast, liczących powyżej 500 tys. mieszkańców było 19% respondentów. Większość uczestników badania (55%) stanowiły osoby posiadające wykształcenie wyższe. Wykształcenie średnie miało 35% ankietowanych, a zawodowe lub podstawowe 11%.

Zgodnie z obowiązującą wiedzą i aktualnymi zaleceniami pacjent po operacji bariatrycznej, po powrocie do domu powinien kontynuować rozpoczętą w szpitalu aktywność ruchową w postaci chodzenia, następnie marszu, o czym wiedziała zdecydowana większość badanych (97,2%), przy błędnym rozumieniu zaleceń w tym względzie przez 2,8% respondentów. Przez pierwsze 6 tygodni po operacji pacjent może podnosić ciężary nie większe niż 4 - 6 kg, z czym zgodziło się 20,8% badanych. Większość uczestników badania była zdania, że nie może podnosić ciężarów w ogóle (76,4%), co może w dużej mierze ograniczać ich w przyszłości nawet w zakresie niektórych czynności samoobsługowych. Powrót pacjenta do typowej aktywności sprzed zabiegu zazwyczaj zajmuje od 4 - 8 tygodni, o czym wiedziało 39,6% ankietowanych, według 38,9% respondentów okres ten jest zdecydowanie dłuższy i obejmuje około 10 tygodni. W sondażu przyjrzano się też wiedzy chorych na temat czynności higienicznych i pielęgnacyjnych w okresie pooperacyjnym. W pierwszym tygodniu po operacji pacjent może brać prysznic z osłoniętą raną wodoodpornym opatrunkiem, czego świadomych było 79,2% respondentów, przy czym niestety pozostali respondenci wskazywali na błędne odpowiedzi, jak: może brać kąpiel – 16%; może pływać w basenie – 0,7%. Zdecydowana większość ankietowanych

(79,2%) wiedziała, że pacjent może, a dla własnej wygody nawet powinien zmieniać opatrunki na ranach pooperacyjnych samodzielnie w domu. Niestety, ponad 20% chorych w tej kwestii zdawała się na pomoc placówek ochrony zdrowia. Po usunięciu szwów z rany pooperacyjnej utrzymanie opatrunków nie jest potrzebne – wiedzę tę posiadało 59,7% badanych, 10,4% respondentów było przekonanych, iż wciąż należy ranę zabezpieczać opatrunkiem i zmieniać go raz dziennie, a 28,5% chorych było przekonanych, że dobrą pielęgnację zapewni wietrzenie rany. Pierwszym zalecanym terminem wizyty kontrolnej u lekarza bariatry jest okres 7 - 10 dni po operacji, o czym wiedziało 44,4% badanych, jednak według 40% chorych kontrola byłaby wskazana miesiąc po zabiegu. W pierwszym tygodniu po zabiegu bariatrycznym pacjent powinien stosować dietę płynną, czego świadomość miało 81,3% ankietowanych, pozostali wskazywali na dietę półpłynną i lekkostrawną. Badanie pokazało, że znajomość zasad przyjmowania pokarmów po operacjach bariatrycznych większości respondentom jest znana: w opinii 97,9% z nich powinno się jeść powoli, stopniowo rozszerzając dietę oraz posiłki spożywać w spokoju. W okresie pooperacyjnym dieta powinna być stopniowo rozszerzana i bogata w produkty bogatobiałkowe, z czym zgadzało się 98,6% uczestników badania. Natomiast już bardziej szczegółowe informacje co do prawidłowej podaży białka po operacjach bariatrycznych w diecie wynoszące 60 - 120 g dziennie była znana 54,9% osobom, pozostali wskazywali wielkości znacznie poniżej i powyżej zalecanej wartości.

Po operacjach bariatrycznych płyny nie powinny być spożywane przed, w trakcie i ok. 30 minut po posiłku, o czym wiedziało 87,5% badanych. Zalecana dzienna ilość płynów wynosi minimum 1,5 litra – taką wiedzę posiadało 93,1% ankietowanych. 80% respondentów wiedziało, iż po operacjach bariatrycznych pacjenci nie powinni decydować się na mocną herbatę i kawę, natomiast błędnie wskazano rozcieńczone soki owocowo – warzywne jako produkty niezalecane (18,1%). Produkty o stałej (twardszej) konsystencji według zaleceń można wprowadzić w 7 tygodniu po operacji, o czym wiedziało 22,2% uczestników badania, przy czym zdecydowana większość respondentów uważała, że jest to 3

tygodnie po operacji (66%). Respondenci zapytani o skutki uboczne w okresie 3 i 6 miesięcy po operacji bariatrycznej prawidłowo wskazali zwiększone wypadanie włosów (70,8%), natomiast 10 % spodziewa się powrotu do nawyków żywieniowych sprzed operacji i 15% ponownego przybrania na wadze o 2 – 4 kg – co nie pokrywa się z wiedzą kliniczną.

Niezwykle ważną kwestią w okresie przedoperacyjnym oraz w trakcie hospitalizacji jest uczulenie pacjenta na samoobserwację w kierunku mogących nastąpić powikłań pooperacyjnych. Poproszono chorych o wskazane objawów, które ich zdaniem powinny wzbudzić ich niepokój i jak najszybsze zgłoszenie się do lekarza. Najczęściej wymienianymi były: trudności z przyjmowaniem pokarmów i płynów, wysięk z rany pooperacyjnej, zaczerwienienie i ucieplenie tkanek otaczających rany pooperacyjne, nudności, wymioty. Dla 92,4% badanych w praktyce byłby to sygnał alarmowy do zgłoszenia się do lekarza. Włączenie aktywności fizycznej po zabiegach bariatrycznych jest nieodzownym elementem leczenia bariatrycznego, co jest sygnalizowane chorym przygotowującym się do zabiegu. Zdecydowana większość respondentów (85,4%) ma świadomość istoty aktywności fizycznej w procesie leczenia, a w szczególności zmniejszenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak dla pozostałej grupy wręcz odwrotnie – zwiększa skutki uboczne operacji i jest przeciwwskazana. Co do wiedzy pacjentów w kwestii ryzyka zakrzepicy żylnej po zabiegu 91% respondentów twierdzi, że powinni oni jak najwcześniej rozpocząć chodzenie oraz przyjmować preparaty heparyny drobnocząsteczkowej na zlecenie lekarza, blisko 7% uważa, że w tym celu należy przyjmować duże ilości płynów. Na pytanie ogólne dotyczące oceny własnego przygotowania do zmiany stylu życia po operacji – 75% odpowiedziało twierdząco. Wysoką motywację do zmiany trybu życia po operacji wyraziło 62,5% badanych (oceny 9 - 10 na skali 0 - 10). Średni stopień motywacji miało 29,2% respondentów (oceny 6 - 8), a niski 8,3% (oceny 2 - 5).

Zbadano także wiedzę pacjentów na temat postępowania po operacjach bariatrycznych w odniesieniu do czynników społeczno-demograficznych. Wykształcenie badanych pozostaje w relacji z poziomem ich wiedzy z omawianej problematyki ($H=12,371$; $p<0,05$). Najniższą wiedzą wykazały się osoby z wykształceniem podstawowym ($M=9,25$), a najwyższą z wykształceniem wyższym ($M=14,11$). Kobiety i mężczyźni nie różnili się między sobą w zakresie wiedzy na temat postępowania po operacjach bariatrycznych ($H=788,5$; $p>0,05$). Wiek badanych także nie wpływał istotnie na poziom ich wiedzy w omawianej tematyce ($H=5,231$; $p>0,05$). Wielkość miejscowości zamieszkania badanych także nie wpływała istotnie na to, jakim poziomem wiedzy pacjenci wykazują się w zakresie postępowania po operacjach bariatrycznych ($H=2,961$; $p>0,05$). Chorzy, którzy czują się przygotowani do zmiany stylu życia po operacji posiadają większą wiedzę na temat postępowania po operacji bariatrycznej ($M=13,9$) niż ci, którzy nie czują się odpowiednio do tego przygotowani ($M=13,33$). Różnica między grupami jest istotna statystycznie ($U=1513,5$; $p<0,05$). Nie odnotowano zależności między poziomem wiedzy na temat postępowania po operacjach bariatrycznych a motywacją do zmiany trybu życia po operacji ($p>0,05$).

Dyskusja

Mimo postępującego rozwoju medycyny, społeczeństwa borykają się z chorobami cywilizacyjnymi, m.in. nadwagą i otyłością. W tym samym czasie mamy do czynienia z wszechobecnym kultem pięknego ciała, dbałością o swój wygląd zewnętrzny, a jednocześnie trzykrotnym zwiększeniem się liczby chorych na otyłość na przestrzeni ostatnich 40 lat [1]. Otyłość jest chorobą przewlekłą predysponującą do rozwoju wielu schorzeń i licznych poważnych chorób współistniejących [3,4]. Wielu chorych borykających się z problemem otyłości próbuje z nią walczyć na własną rękę w sposób zachowawczy, jednak często

jest to skazane na niepowodzenie. O wiele bardziej skuteczne są operacje bariatryczne, które współcześnie uznawane są za najbardziej efektywną metodę w walce z otyłością [5].

Przed podjęciem decyzji o leczeniu bariatrycznym należy przeprowadzić ocenę pacjenta i upewnić się, że zostanie on poprawnie przygotowany do zabiegu. Takie przygotowania powinny trwać co najmniej 3 miesiące. Optymalnie okres przygotowania to 6 - 12 miesięcy. Pomaga to zminimalizować ryzyko powikłań po zabiegu oraz daje większą szansę na trwałe pozbycie się zbędnej masy ciała. Każdy pacjent powinien mieć dostęp do zespołu specjalistów, którzy pomogą mu w przygotowaniu do zabiegu, jak i zmiany stylu życia po operacji. Zgodnie z wyznaczoną w standardzie przygotowania leczenia bariatrycznego ścieżką chory trafia pod opiekę chirurga bariatry, który kwalifikuje go do zabiegu, ale jednocześnie zleca szereg konsultacji uwzględniając specjalizację: anestezjologa, psychologa, dietetyka, internisty, fizjoterapeuty, pielęgniarki. Jeżeli okaże się, że jest taka potrzeba, chory może również skorzystać z pomocy innych specjalistów. Może współpracować z: diabetologiem, kardiologiem, rehabilitantem, laryngologiem, stomatologiem, hipertensjologiem, pulmonologiem, endokrynologiem, ginekologiem-położnikiem. Przed przeprowadzeniem operacji bariatrycznej każdy zakwalifikowany wcześniej pacjent musi przejść przez szereg badań diagnostycznych [7, 8, 9]. W badaniu własnym skupiono się na kilku najistotniejszych kwestiach wymagających wiedzy i współpracy po operacji bariatrycznej w celu utrzymania trwałego efektu terapeutycznego. Oceniono przygotowanie do zmiany nawyków żywieniowych, gotowość wdrożenia aktywności fizycznej, samoopieki i samopielęgnacji m. in. w zakresie zmiany opatrunków pooperacyjnych oraz zorientowania chorych na objawy niepokojące, mogące świadczyć o powikłaniach, które należy niezwłocznie zrewidować podczas wizyty lekarskiej.

Z badań własnych wynika, że płeć, wiek ani miejsce zamieszkania nie mają znaczeniaw kontekście przygotowania pacjentów do zmiany trybu życia

po operacji bariatrycznej. Jedynie u respondentów widoczna jest korelacja związana z wykształceniem. Najniższą wiedzą wykazywały się osoby z wykształceniem podstawowym, a najwyższą z wykształceniem wyższym.

Istnieje kilka ogólnych zasad dotyczących żywienia, które powinny być bezwzględnie zastosowane po zabiegu, o których powinno się szczegółowo rozmawiać z pacjentem na etapie przygotowania do zabiegu. Pierwszą z zasad jest ograniczenie ilości spożywanych pokarmów, co w dużej mierze jest uzależnione od rodzaju wykonanej operacji. np. po operacjach restrykcyjnych (pionowa plastyka żołądka lub założona regulowana opaska na żołądek) wielkość posiłku jednorazowo nie powinna przekraczać około 150 ml, czyli około ⅔ szklanki. Pacjenci, którzy mieli operację o charakterze mieszanym (gastric bypass) mogą spożywać mniejsze posiłki, około 50 - 100 ml, czyli ¼ - ½ szklanki. Zdarza się, że pacjent przyjmuje mniejsze ilości pokarmu we wczesnym okresie pooperacyjnym. Jest to związane z możliwym stanem zapalnym i obrzękiem błony śluzowej żołądka po zabiegu [7, 10]. Podstawowym sygnałem dla pacjenta, że powinien zakończyć konsumpcję jest uczucie sytości - niezależnie od czasu jaki upłynął od zabiegu. W przeprowadzonym badaniu chorzy posiadali wiedzę ogólną dotyczącą zalecanych zmian żywieniowych na dość wysokim poziomie. Odsetek chorych poprawnie wskazujących zalecany rodzaj diety, kulturę i tempo spożywania pokarmów, zalecaną ilość płynów oraz czas ich przyjmowania był wysoki. Natomiast dla blisko połowy badanych problem pojawił się w przypadku szczegółowych pytań o zapotrzebowanie dobowe na białko w okresie pooperacyjnym, zalecane ilości składników mineralnych i witamin. Białko pełni ważną rolę w budowie komórek organizmu i gojenia się rany pooperacyjnej, jak również zapobiega utracie tkanki mięśniowej. Produkty bogatobiałkowe są trawione dłużej i dają uczucie sytości przez dłuższy czas niż np. węglowodany, dlatego też powinny być one spożywane w każdym posiłku (mleko i przetwory mleczne, jaja, ryby, drób, mięso). Niezmiernie ważne w jadłospisie są produkty zawierające żelazo, wapń oraz witaminy z grupy B [10]. Niestety, brak solidnej wiedzy teoretycznej w tym zakresie może przełożyć się na powielanie złych schematów żywieniowych sprzed operacji.

Kolejną kwestią poddaną badaniu była ocena gotowości podjęcia aktywności fizycznej. Zaleca się, aby pacjenci regularnie ćwiczyli, co zdecydowanie pomaga w poprawie ogólnej kondycji fizycznej, utracie masy ciała i utrzymaniu uzyskanych efektów. Najwcześniej po operacji pacjent powinien rozpocząć chodzenie. Spokojne spacery stopniowo mogą przechodzić do marszu, najpierw w wolnym tempie, sukcesywnie przyspieszając. Przez pierwsze sześć tygodni jest to główna aktywność chorego w związku z koniecznością regeneracji organizmu, dlatego wysiłek należy dostosować do możliwości – i jeśli pojawi się ból – zwolnić lub zaprzestać. Niewskazane jest podnoszenie ciężarów większych niż 4 - 6 kg. W szczególności zakazane jest pchanie i pociąganie. Niestety, wyniki badania własnego nie są pod tym względem zbyt satysfakcjonujące. Chorzy posiadają częściową wiedzę na temat istoty ruchu i aktywności fizycznej, jednak można odnieść wrażenie, że chcieliby ten ważny czynnik jak najdalej odroczyć w czasie, bądź ograniczyć do minimum. Niepokojące jest, wprawdzie tylko u 15 % respondentów, traktowanie aktywności fizycznej w okresie pooperacyjnym jako przyczyny mogących się rozwinąć powikłań. Ewidentnie jest to wskazówka dla zespołu interdyscyplinarnego opiekującego się chorym, aby każdy ze specjalistów wzmocnił przekaz o pozytywnej roli ruchu na jakość życia pacjentów.

Leczenie bariatryczne nie kończy się na wypisie pacjenta do domu, lecz wymaga stałej obserwacji i opieki. Zabiegi bariatryczne określane są mianem wysokiego stopnia bezpieczeństwa, ponieważ śmiertelność związana z zabiegiem wynosi około 0,09%, a poważne powikłania występują u około 2,5% pacjentów. Jednak należy pamiętać, że osoby po operacjach bariatrycznych to szczególna grupa chorych, którzy mają zmniejszoną fizjologiczną rezerwę czynnościową organizmu. Mają również odmienne manifestacje wewnątrzbrzusznych stanów zapalnych. Z tego powodu nawet najmniejsze zmiany powinny skłonić pacjenta i zespół medyczny do bardzo dokładnej diagnostyki. Pomimo, że powikłania po zabiegach są rzadkością, to jeśli występują, ich konsekwencje są zazwyczaj bardzo poważne. Dlatego tak istotne jest, aby jak najwcześniej je wykryć i zacząć ich leczenie. W odniesieniu do badań własnych: chorzy byli dość dobrze zorientowani w objawach mogących świadczyć o powikłaniach

okołozabiegowych i wiedzieli, że jedynym słusznym rozwiązaniem w przypadku złego samopoczucia, niemożności przyjmowania pokarmów i płynów, silnych dolegliwościach bólowych, nudnościach i wymiotach oraz trudnościach w gojeniu rany pooperacyjnej jest zgłoszenie się w trybie pilnym do jednostki, w której przeprowadzono zabieg.

Badania ankietowe wykazały, że wysoką motywację do zmiany trybu życia wyraziło 62,5 % ankietowanych (oceny 9 - 10 w skali 0 - 10), a niską 8,3 % (oceny 2 - 5), jednak nie odnotowano zależności pomiędzy poziomem ogólnym wiedzy na temat postępowania po operacjach bariatrycznych, a motywacją zmiany trybu życia po operacji ($p>0,05$). Jednakże respondenci, którzy odczuwają, że są przygotowani do zmiany trybu życia posiadają większą wiedzę na temat postępowania pooperacyjnego niż ci, którzy nie czują się do tego odpowiednio przygotowani. Badania ankietowe dowiodły, że respondenci są dość dobrze przygotowani do zmian po operacji bariatrycznej. Średni wynik w całej badanej próbie wyniósł 13,7 pkt. na 19 możliwych. Największą liczbą poprawnych odpowiedzi w ilości 18 pkt. wykazały się tylko dwie osoby, a najniższą - 3 pkt. jedna osoba. Pomimo dość dobrej średniej wiedzy ankietowanych na temat zasad pooperacyjnych, nie wszyscy badani są wystarczająco przygotowani do zmian w swoim życiu. Aż 25 % osób przyznaje, że nie czują się na nie gotowe oraz wielu z nich brakuje motywacji do tych zmian. Dlatego też pacjenci wymagają dalszej edukacji i merytorycznego wsparcia ze strony personelu medycznego [11].

Podsumowanie

Analiza przeprowadzonych badań pozwala ocenić wiedzę chorych na temat gotowości akceptacji zmiany stylu życia po operacji bariatrycznej na dość dobrą.

1. Chorzy znają ogólne zasady żywienia, wiedzą jak prawidłowo dbać o ranę pooperacyjną. Uczestnicy badania zdawali sobie sprawę z istoty nawodnienia swojego organizmu. Posiadają wiedzę co do ilości i jakości płynów oraz o czasie ich przyjmowania. Jednak w niektórych aspektach wiedza ta jest powierzchowna i niewystarczająca – głównie w odniesieniu do szczegółowych danych dotyczących zaleceń poszczególnych składników pokarmowych na dobę.
2. Pacjenci potrafią wskazać negatywne objawy świadczące o powikłaniach, wiedzą co należy w takiej sytuacji uczynić. Rozumieją konieczność stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.
3. Respondenci są świadomi pozytywnego wpływu aktywności fizycznej, jednak ich wiedza na ten temat nie jest zadowalająca. Wiedzą, że należy jak najszybciej zacząć chodzić, jednak nie są przygotowani do podjęcia ćwiczeń fizycznych na kolejnym etapie tłumacząc to czasem obawą o powikłania pooperacyjne.
4. Ankietowani w większości czują się przygotowani i zmotywowani na zbliżające się w ich życiu zmiany. Rolą zespołów interdyscyplinarnych jest zidentyfikowanie chorych z deficytami wiedzy w poszczególnych obszarach i ich uzupełnienie.

Piśmiennictwo

1. Tarnowski W., Jaworski P.: Operacje bariatryczne w praktyce, Gastroenterologia Kliniczna, 2018, 10, 3, 93-101.
2. https://raportsdg.stat.gov.pl/2020/cel2.html dostęp z dnia 15.01.2023
3. Aune D., Sen A., Norat T.: Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Circulation, 2016, 133, 7, 639–649.
4. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D.: In- ternational Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer: viewpoint of the IARC Working Group, N Engl J Med., 2016, 375,8, 794–798.
5. Kuczyńska B., Biczysko M., Bogdański P.: Chirurgiczne leczenie otyłości olbrzymiej i zaburzeń metabolicznych. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2012, 3, 2, 61-69.
6. Otlewska A., Szpotowicz G., Otlewska A.: Chirurgia bariatryczna, Pediatr Med Rodz 2020, 16, 2, 159-164.
7. Krotki M.: Rola dietetyka w opiece nad chorymi poddawanymi operacjom bariatrycznym. Postępy Nauk Medycznych, 2015, t. XXVIII, 9, 667-672.

8. Kalinowski P., Paluszkiewicz R., Krawczyk M.: Operacyjne leczenie otyłości - co powinni wiedzieć interniści i lekarze rodzinni, Med Prakt Gastrologia, 2013, 4, 51 - 63.
9. Budzyński A., Major P., Głuszek S.: Polskie rekomendacje w chirurgii bariatrycznej i metabolicznej. Med Prakt Chir, 2016, 6, 130, 13-25.
10. Podgórska L., Paśnik K.: Rola dietetyka w prowadzeniu chorego leczonego bariatrycznie. Piel. Zdr. Publ., 2014, 4, 3, 277-283.
11. Jarzynkowski P., Książek J., Piotrowska R.: Chirurgiczne leczenie otyłości - rola i zadania zespołu interdyscyplinarnego, Piel. Zdr. Publ., 2016, 6, 4, 323-329.

Postępowanie okołooperacyjne w wybranych chorobach cywilizacyjnych

Perioperative assessment in selected disorders

Ewa Rynkiewicz- Szczepańska[1], Urszula Kościuczuk[2*], Katarzyna Tarnowska[1], Agnieszka Kossakowska[1], Agnieszka Gajo-Hermanowicz[1]

[1]Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
[2]Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; urszula.kosciuczuk@umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

Wprowadzenie

Istotnym elementem w przygotowaniu przedoperacyjnym i zapewnieniu bezpieczeństwa planowanej operacji jest ocena stanu ogólnego pacjenta w aspekcie występowania schorzeń dodatkowych i ocena kliniczna ich zaawansowania. Styl życia, sposób odżywiania, ograniczona aktywność fizyczna, siedzący tryb życia sprawiają, że coraz częściej mamy do czynienia z współwystępowaniem u pacjenta chorób cywilizacyjnych (układu krążenia: nadciśnienie, choroby serca, miażdżyca, otyłość, cukrzycę typu 2, choroby układu oddechowego), co stanowi dodatkowe obciążenie jako czynnik ryzyka powikłań i komplikacji w okresie okołooperacyjnym, zarówno w znaczeniu chirurgicznym, jak i anestezjologicznym. Występowanie wielochorobowości, w tym szczególnie tych schorzeń o charakterze cywilizacyjnym, stanowi dodatkowe ryzyko występowania komplikacji i stanowi ważny czynnik bezpieczeństwa okołooperacyjnego. Zwiększa to niewątpliwie ryzyko wystąpienia powikłań w okresie okołooperacyjnym i z tego względu wymaga odpowiedniego przygotowania pacjenta do zabiegu [1]. Ocena stanu ogólnego pacjenta wraz z kliniczną diagnozą zaawansowania schorzeń dodatkowych, ich wpływ na wydolność oddechu i krąże-

nia w okresie okołooperacyjnym jest domeną działań anestezjologicznych. Według standardów opieki anestezjologicznej MZ każda operacja jest poprzedzona ,najpóźniej dzień wcześniej, wizytą lekarza anestezjologa, która ma na celu przeprowadzenie dokładnego wywiadu, oceny badań dodatkowych, określenie ryzyka operacyjnego związanego z wystąpieniem poważnych powikłań lub zgonu (klasyfikacja ASA wg. Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego). Ocena stanu zdrowia pacjenta w ASA oznacza następujące stopnie: ASA 1- pacjent zdrowy, bez schorzeń dodatkowych - bez ryzyka powikłań okołooperacyjnych, ASA 2 – schorzenia współistniejące o łagodnym przebiegu, dobrze kontrolowane, nie wpływają istotnie na wydolność krążenia i oddechu, ryzyko powikłań – 0.6% , ASA 3 – schorzenia współistniejące w stadium zaawansowanym, ograniczające wydolność narządów, ryzyko okołooperacyjne 3.1% -, ASA 4 - pacjent w stanie bezpośredniego zagrożenia zdrowia i życia z ryzykiem powikłań 7.2%. (Menke et al. 1993)

Postępowanie przedoperacyjne w najczęstszych schorzeniach cywilizacyjnych.

Cukrzyca

Cukrzyca jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych - według danych WHO ponad 440 milionów ludzi na całym świecie choruje na cukrzycę, a 1,6 miliona zgonów rocznie jest bezpośrednio związanych z cukrzycą. Znaczna większość pacjentów z cukrzycą typu II ma rozpoznaną dodatkowo otyłość lub nadwagę. Cukrzyca powoduje szereg powikłań, są to m.in.: retinopatia cukrzycowa, niewydolność nerek, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, neuropatia. Z tego też powodu postępowanie przedoperacyjne musi mieć charakter szerokowachlarzowy. Przyjęcie do szpitala pacjenta obciążonego cukrzycą powinno nastąpić 2-3 dni przed zabiegiem, z uwagi na czas potrzebny

do oceny chorego i ewentualnej modyfikacji wcześniejszej terapii. Co najmniej 2 dni przed planowanym zabiegiem należy odstawić doustne leki przeciwcukrzycowe i zastosować okresowe leczenie insuliną. Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego termin zabiegu w trybie planowym należy odroczyć, gdy wyrównanie metaboliczne pacjenta nie jest odpowiednie tzn. wartości stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) są powyżej 8,5%, wartości glikemii w dobowym profilu cukrów są powyżej 250mg/dl, i/lub występuje cukromocz z acetonurią . Za aktualny wynik HbA1C można uznać odsetek oznaczony do 4–6 tygodni przed zabiegiem. Nieprawidłowa wartość HbA1c świadczy o złej kontroli cukrzycy i może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań w okresie okołooperacyjnym [2,3]. Zalecane wartości glikemii w okresie okołooperacyjnym powinny wynosić w granicach 100-180mg/dl. Każdy pacjent powinien mieć zlecony dobowy profil glikemii (zazwyczaj wykonuje się 7 oznaczeń w ciągu doby) oraz oznaczoną HbA1c, morfologię krwi obwodowej, stężenie kreatyniny, elektrolitów: Na, K, aktywność enzymów wątrobowych: ALT, AST, układ krzepnięcia, gazometrię krwi przy podejrzeniu zburzeń metabolicznych, badanie ogólne moczu, EKG oraz RTG klatki piersiowej. Należy pamiętać, że pacjenci z cukrzycą i neuropatią cukrzycową często nie mają żadnych dolegliwości bólowych stenokardialnych pomimo widocznych zmian o charakterze niedokrwiennym w EKG. U pacjenta z cukrzycą typu 2 leczonego dwoma lub trzema lekami, z uwagi na konieczność pozostania na czczo w dniu operacji, zalecane jest wstrzymanie dotychczasowej terapii i zastosowanie okresowego leczenia insuliną w modelu wielokrotnych wstrzyknięć-szczególnie, gdy planowany zabieg należy do grupy podwyższonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Jeżeli przygotowanie do operacji wymaga zastosowania ścisłej diety w dniu poprzedzającym operację, zamiast posiłku zaleca się zastosowanie dożylnego wlewu 10% roztworu glukozy z 12 j. preparatu insuliny krótkodziałającej z 10 mmol 15% KCl. Osoby leczone za pomocą osobistej pompy insulinowej powinny utrzymać dotychczasowe leczenie do dnia zabiegu. Okresowej insulinoterapii nie muszą być poddawani pacjenci, u których planowane jest przeprowadzenie małego zabiegu chirurgicznego np. ekstrakcja zęba,

nacięcie ropnia, operacja zaćmy- w sytuacji, gdy przygotowanie do zabiegu nie wymaga zmiany dotychczasowego sposobu odżywiania. Przy konieczności wstrzymania przyjmowania posiłków powyżej 12 godzin w związku z wykonywanym zabiegiem chirurgicznym zalecany jest dożylny wlew roztworu glukozy z insuliną i potasem z prędkością 100–150 ml/godz. Dawkę insuliny i potasu należy zmodyfikować w oparciu o parametry glikemii w dobowym profilu cukrów. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne proponuje następujące algorytmy [4,5]:

1. U osób z cukrzycą typu I, z bezwzględnym niedoborem insuliny zalecany jest oddzielny ciągły dożylny wlew insuliny krótkodziałającej np. Gensulin R (1 j/1ml 0,9%NaCl). Do zrównoważenia 1 g egzogennej glukozy potrzeba 0,2–0,3 j. insuliny. Jeżeli w czasie zabiegu wartość glikemii wzrośnie o 30–50 mg/dl powyżej 180 mg/dl, należy zwiększyć prędkość wlewu insuliny o 1–2 j./godz. W przypadku glikemii przekraczającej 250 mg/dl należy przerwać dożylny wlew roztworu glukozy, można go kontynuować dopiero po obniżeniu stężenia glukozy we krwi do 180 mg/dl . Zaleca się także zwiększenie prędkości dożylnego wlewu insuliny. Ten sposób postępowania powinien być utrzymany do czasu podjęcia żywienia doustnego. W trakcie dożylnego wlewu insuliny zalecana jest kontrola glikemii co 1 godzinę, a po stabilizacji glikemii w kolejnych 3 pomiarach można go ograniczyć co 2 godziny. Należy zawsze pamiętać o kontroli wkłucia dożylnego, tak by uniknąć spadków glikemii, szczególnie gdy pacjent po zabiegu jest jeszcze pod wpływem środków znieczulenia ogólnego.

2. U chorych z cukrzycą typu 2 można włączyć roztwór glukozy, insuliny i potasu (500 ml 10% glukozy zawierającej 12–16 j. insuliny krótkodziałającej oraz 10–20 mmol chlorku potasu), należy rozważyć zastosowanie większej dawki insuliny (≥ 16 j.) u osób otyłych, podczas zabiegu w obrębie klatki piersiowej, u osób operowanych w stadium hipotermii lub gdy wyjściowe stężenie glukozy wynosi > 180 mg/dl. Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki insuliny (< 12 j.) u osób szczupłych, a także

u przyjmujących przed zabiegiem małe dawki insuliny lub doustne leki hipoglikemizujące. Dożylny wlew glukozy, insuliny i potasu należy rozpocząć w godzinach porannych i kontynuować z szybkością 80 ml/godz, do czasu podjęcia normalnego odżywiania. Zaleca się zwiększenie dawki insuliny o 2 j. na każde 30 mg/dl stężenia glukozy w osoczu krwi powyżej wartości glikemii 180 mg/dl.

Przy możliwości monitorowania pacjenta w sposób stały preferowany jest algorytm 1. W okresie pooperacyjnym leczenie insuliną w modelu wielokrotnych wstrzyknięć lub za pomocą osobistej pompy insulinowej należy rozpocząć wraz z podjęciem przez chorego żywienia doustnego. Insulinę należy podać podskórnie 1–3 godziny przed zakończeniem wlewu dożylnego w zależności od glikemii. W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 leczonych za pomocą dostnych środków przeciwhiperglikemicznych można powrócić do ich stosowania wraz z wdrożeniem normalnego żywienia.

Pacjenci z dobrze wyrównaną cukrzycą mogą mieć przeprowadzony zabieg chirurgiczny w systemie chirurgii „jednego dnia", jeśli w okresie okołooperacyjnym nie ma konieczności okresowego leczenia insuliną. Doustne środki przeciwhiperglikemiczne należy odstawić na 2 dni przed planowanym zabiegiem. W większości przypadków nie powoduje to wzrostu glikemii powyżej 180mg/dl .

Nadciśnienie tętnicze i choroby układy sercowo-naczyniowego

Na podstawie piśmiennictwa epidemiologicznego wskazuje się, że na całym świecie w ciągu roku aż 200 milionów pacjentów poddawanych jest operacjom innym niż zabiegi kardiochirurgiczne, z czego u blisko 1% dochodzi do poważnych powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołooperacyjnym. Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych jest największe w przypadku

operacji naczyniowych. Chirurgiczne ryzyko operacyjne (zgonu z przyczyn sercowych lub zawału mięśnia sercowego w okresie 30 dni od operacji) można podzielić na: małe (ryzyko <1%), pośrednie (1-5%) i duże (>5%). Ryzyko małe związane jest z przeprowadzaniem operacji: w zakresie sutka, zabiegi stomatologiczne, chirurgia endokrynologiczna tarczycy, zabiegi okulistyczne, małe zabiegi ginekologiczne, małe zabiegi ortopedyczne w zakresie łąkotki, zabiegi rekonstrukcyjne, operacje powierzchniowe, małe zabiegi urologiczne- przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego, operacje torakochirurgiczne metoda videotorakoskopową. Ryzyko pośrednie dotyczy współistnienia schorzeń tętnic szyjnych, operacji w zakresie wewnątrznaczyniowych metod leczenia tętniaka aorty, operacje głowy i szyi, zabiegi wewnątrzotrzewnowe- splenektomia, przepuklina rozworu przełykowego przepony, cholecystektomia, operacje biodra i kręgosłupa, angioplastyka tętnic obwodowych, przeszczepienie nerki, duże zabiegi urologiczne i ginekologiczne .Duże ryzyko powikłań kardiologicznych opisane jest w odniesieniu do operacji resekcji nadnerczy, operacji aorty i innych dużych naczyń, operacje dwunastnicy i trzustki, resekcja wątroby, operacje dróg żółciowych, resekcja przełyku, otwarta rewaskularyzacja z powodu ostrego niedokrwienia kończyny dolnej lub amputacja, resekcja płuca, przeszczepienie płuca/ wątroby, perforacja jelita, całkowita resekcja pęcherza moczowego [6].

Jedną z najczęstszych chorób współistniejących u pacjenta poddawanego zabiegowi jest nadciśnienie tętnicze -dotyczy 1/3 dorosłych pacjentów poddawanych zabiegom pozasercowym, zaś aż 2/3 pacjentom poddawanym rewaskularyzacji, a dodatkowo nieleczone lub nierozpoznane nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych przyczyn odroczenia terminu planowego zabiegu. Odpowiednie przygotowanie pacjenta redukuje prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań w okresie okołooperacyjnym. Należy podkreślić, że etap wprowadzenia do znieczulenia może powodować wzrost ciśnienia tętniczego o 20-30mmHg i wzrost częstości serca o 20/minutę. Nadciśnienie tętnicze może powodować nadmierne krwawienie operacyjne, niedokrwienie lub zawał mięśnia sercowego, obrzęk płuc. Istnieją różne schematy zażywania leków prze-

ciwnadciśnieniowych w dniu zabiegu. Najczęściej zaleca się, aby nie dokonywać modyfikacji leczenia i zażyć leki w dotychczasowym trybie, popijając łykiem wody [7]. Z uwagi na zastosowany reżim płynowy przed przystąpieniem do znieczulenia należy odstawić lek moczopędny w dniu zabiegu, a wyjątkowo w sytuacji stwierdzenia nadciśnienia przedoperacyjnego można zredukować dawkę lub przyjąć w całości. Korzystny wpływ w zmniejszaniu okołooperacyjnego ryzyka sercowo-naczyniowego jest obecnie udowodniony dla dwóch grup leków, beta-adrenolityków i statyn . Udowodniono w dużych badaniach klinicznych z randomizacją, że leki beta-adrenolityczne zmniejszają ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego w okresie okołooperacyjnym oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowych wśród pacjentów poddawanych operacjom o dużym ryzyku [8] . Aktualne zalecenia towarzystw kardiologicznych dotyczące stosowania leków beta-adrenolitycznych w okresie okołooperacyjnym wskazują, że rozpoczęcie terapii beta-adrenolitykami w ramach przygotowania do operacji zalecane jest w okresie od 30 dni do tygodnia przed planowaną operacją. Zalecane dawki początkowe w przypadku bisporololu wynoszą 2,5 mg/dobę, metoprololu 50 mg/dobę. Zwiększanie dawki leku powinno się odbywać pod stałą kontrolą częstości rytmu serca, tak by częstość wynosiła 60-70/min. Pacjenci leczeni beta-blokerami powinni zażyć je w dniu zabiegu. Terapii beta-blokerami nie powinno się jednak rozpoczynać bezpośrednio przed operacją, gdyż zwiększa to m.in. ryzyko bradykardii [9]. Badania wykazują ,iż leki z grupy ACE inhibitorów zażyte w dniu zabiegu odpowiadają za śródoperacyjne spadki ciśnienia, należy więc rozważyć ich odstawienie na 24h przed planowana operacją [10]. Poza tym wywierają one wiele korzyści terapeutycznych, poprawiają funkcję sercowo-naczyniową i nerek wśród pacjentów obciążonych dodatkowo cukrzycą [11]. Drugą grupą leków o udowodnionej skuteczności w redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie okołooperacyjnym są statyny. Działaja hipolipemizująco, trombolitycznie, przeciwzapalnie. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego powinno rozpocząć się terapię statynami w grupie pacjentów dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, najlepiej 30 dni przed pla-

nowanym zabiegiem, a najpóźniej tydzień przed operacją i powinno się je kontynuować w okresie okołooperacyjnym. Pacjenci w dniu zabiegu z uwagi na strach przed znieczuleniem/operacją mają zazwyczaj podwyższone wartości ciśnienia tętniczego i dlatego niezwykle istotne jest zastosowanie premedykacji. Jeżeli wartości ciśnienia skurczowego wynoszą powyżej 180mmHg, lub rozkurczowego powyżej 110mmHg, oraz pacjent do tej pory nie był leczony z powodu nadciśnienia lub takie parametry występują pomimo przyjmowania leków, to planowy zabieg należy odroczyć. Ocena wydolności fizycznej pacjenta jest ważnym elementem wizyty przedoperacyjnej i wiąże się pośrednio z oceną wydolności krążenia i oddechu. Brak możliwości przejścia 2 pięter po schodach lub przebiegnięcia krótkiego dystansu świadczy o małej wydolności fizycznej i wystąpieniu możliwych powikłań po operacji niekardiochirurgicznej - niezbędne jest wykonanie dodatkowych badań diagnostycznych i jest to bardzo niepokojące w ocenie anestezjologicznej.

Stosowanie leków przeciwkrzepliwych

Farmakoterapia z lekami przeciwkrzepliwymi najczęściej dotyczy pacjentów z współistniejącą chorobą wieńcową zabezpieczoną stentami wieńcowymi, miażdżyca tętnic obwodowych, wadami serca. W związku z długotrwałym efektem terapeutycznym leków przeciwkrzepliwych (zahamowanie funkcji płytek krwi i osoczowych czynników krzepnięcia) istnieje poważne ryzyko wystąpienia krwotoku śródoperacyjnego. Zastosowanie w terapii leków przeciwkrzepliwych nie stanowi przeciwskazania do znieczulenia ogólnego, ale zwiększa ryzyko powikłań chirurgicznych. Jest to natomiast bezwzględne przeciwskazanie do wykonywania znieczulenia regionalnego, zakładania wkłuć centralnych i innych inwazyjnych procedur anestezjologicznych [12].

Europejskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii (ESAIC) wspólnie z Europejskim Towarzystwem Znieczulenia Regionalnego (ESRA)

opracowały wytyczne dotyczące znieczulenia regionalnego u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe. Według rekomendacji, kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach (<200 mg) nie stanowi przeciwwskazania do wykonywania blokady centralnej, jeżeli jest jedynym lekiem przyjmowanym przez pacjenta, który modyfikuje aktywność układu krzepnięcia. Kwas acetylosalicylowy w wysokiej dawce (≥200 mg) należy odstawić przed planowaną blokadą centralną na 3 dni - przy prawidłowej liczbie płytek krwi, a aż do 7 dni przy współistniejącej małopłytkowości. Ważnym aspektem, który należy uwzględnić jest również klirens kreatyniny, masa ciała pacjenta, stan ogólny, płeć, oraz inne leki, -czynniki te mogą wpływać na metabolizm leków przeciwkrzepliwych i często wymagają redukcji ich dawki podczas stosowania. U pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K, blokady centralne i znieczulenia regionalne można wykonać po odstawieniu tych leków z i powrocie wskaźnika INR do zakresu wartości prawidłowych, przy czym dopuszcza się INR <1,5, jeśli ryzyko znieczulenia ogólnego przewyższa ryzyko blokady centralnej lub regionalnej. Po znieczuleniach centralnych lub blokadach regionalnych kolejne dawki antagonistów witaminy K należy podać zgodnie z wytycznymi profilaktyki pooperacyjnej lub leczenia przeciwzakrzepowego, najwcześniej 4 godziny po zabiegu. Coraz częściej stosowaną grupą leków są bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (DOAC) [13]. Zaletami tych leków w odniesieniu do klasycznie stosowanych heparyn drobnocząsteczkowych lub antywitamin K są dobra skuteczność, doustna droga podawania, stałe dawkowanie, brak konieczności monitorowania terapii, mniejsze interakcje z innymi grupami leków oraz mniej działań niepożądanych. Przed przystąpieniem do wykonania blokady w przypadku stosowania rywaroksabanu w dawce 2x 2,5 mg/d lub 1x 10 mg/d odstęp musi wynosić 24 godziny , zaś 30 godzin, jeśli GFR<30 ml/min. W dawce raz dziennie >15–20 mg/d odpowiednio -72 godziny , gdy anty-Xa ≤0,1 j.m./ml, jeśli GFR <30 ml/min. Apiksaban w dawce 2x 2,5 mg/d -odstęp 36 godzin. Edoksaban 1x 30–60 mg/d -72 godziny , anty-Xa ≤0,1 j.m/ml jeśli GFR<30 ml/min. Dabigatran 1x 150–220 mg/d -48 godzin, w przyjmowanej dawce 2 razy na dobę 72 godziny.

W przypadku stosowania heparyn drobnocząsteczkowych blokady centralne/ regionalne można wykonać po upływie 12 godzin przy dawce ≤40 mg enoksaparyny/dzień lub po 24 godzinach od ostatniej innej dawki. Jeśli GFR <30 ml/min odstęp należy wydłużyć dwukrotnie - 24 i 48 godzin lub zmniejszyć odpowiednio dawkę heparyny drobnocząsteczkowej. Stosując heparyny drobnocząsteczkowe w dużych dawkach należy dążyć do stężenia anty-Xa ≤0,1 j.m./ml. Po wykonaniu blokad centralnych/ regionalnych kolejną dawkę heparyn drobnocząsteczkowych można przyjąć po upływie 4 godzin lub 24 godzin, jeśli punkcja była traumatyczna, uwzględniając przy tym zalecenia profilaktyki pooperacyjnej. W przypadku heparyny niefrakcjonowanej w dawce profilaktycznej 2-3 x 5.000j.m./dobę lub leczniczej stosowanej 1 raz dziennie odstęp powinien wynosić minimum 6 godzin lub przy prawidłowym APTT. Przy wyższych dawkach odstęp stopniowo się wydłuża do 12 lub 24 godzin. Po wykonanej blokadzie, kolejną dawkę pacjent może otrzymać już po godzinie. Stosując fondaparynuks (Arixtrę) należy odczekać 48godzin, zaś kolejną dawkę można przyjąć po 6-12 godzinach. Pacjent przyjmując inhibitory receptora P2Y12 może mieć wykonaną blokadę jedynie po upływie od ostatniej dawki: 5 dni (tikagleror), 5-7 dni (klopidogrel) lub 7 dni (prasugrel). Po wykonaniu blokady centralnej lub regionalnej kolejną dawkę inhibitora P2Y12 można podać: niezwłocznie (75 mg klopidogrelu), po 24 godzinach (prasugrel, tikagrelor), zaś po 2 dniach (300 mg klopidogrelu).

Choroby płuc

Najczęstszym obciążeniem okołooperacyjnym jest aktywny nikotynizm. Zaprzestanie palenia tytoniu przed operacją powoduje zmniejszenie produkcji wydzieliny w drzewie oskrzelowym oraz poprawienie funkcji nabłonka rzęskowego. W przypadku osób z przewlekłą obturacyjną choroba płuc lub astmą, szczególnie źle kontrolowaną lub objawową, należy wykonać spirometrię płuc

połączoną z konsultacją pulmonologa, który odpowiednio zintensyfikuje leczenie tak, by maksymalnie poprawić wydolność płuc i zmniejszyć ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej pooperacyjnej. Badania czynnościowe płuc mają podstawowe znaczenie u chorych poddawanych operacji resekcji miąższu płuca. Podczas kwalifikacji do takiej operacji niezbędne jest badanie spirometryczne oraz badania pojemności dyfuzyjnej płuc. Farmakoterapia chorób obturacyjnych płuc polega na stosowaniu leków rozkurczających mięśniówkę oskrzeli -beta mimetyki oraz antagonistów receptorów muskarynowych, zaś w astmie dodatkowo glikokortykosteroidy.

Znieczulenie ogólne jest bardziej obciążające dla pacjentów ze schorzeniami płuc, dlatego jeżeli jest to możliwe, to zaleca się stosowanie znieczuleń regionalnych. U chorych na POChP, u których zastosowano znieczulenie regionalne, powikłania oddechowe występują rzadziej niż u tych, u których zastosowano znieczulenie ogólne [15]. Zaawansowana choroba obturacyjna płuc z tlenoterapią domową lub okresowa wentylacja nieinwazyjna stanowią znaczne ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej po operacji/ znieczuleniu i związane jest z koniecznością hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii.

Podsumowanie

Współistnienie schorzeń dodatkowych stanowi element ryzyka powikłań związanych z znieczuleniem i operacja, stąd jest to kluczowy czynnik bezpieczeństwa okołooperacyjnego. Rekomendacje anestezjologiczne i internistyczne wskazują , że podstawowe znaczenie ma przeprowadzenie operacji i znieczulenia w maksymalnym dobrostanie klinicznym i kontroli schorzeń przewlekłych. Każde zaostrzenie lub wystąpienie kolejnych schorzeń dodatkowych jest niekorzystnym elementem w okresie okołooperacyjnym. Interdyscyplinarna

wiedza dotycząca postępowania okołozabiegowego w najczęstszych chorobach jest podstawą do zapewnienia bezpieczeństwa anestezjologicznego i pomyślności działań chirurgicznych.

Piśmiennictwo

1. Simha V, Shah P. Perioperative glucose control in patients with diabetes undergoing elective surgery. JAMA 2019; 321: 399-400. doi: 10.1001/jama.2018.20922.
2. Studzińska D, Szczeklik W. Praktyka kliniczna – opieka okołooperacyjna: opieka okołooperacyjna nad pacjentem z cukrzycą. Med Prakt 2019; 9: 110–119.
3. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin. Diabet., 2019; 8: 1-95. DOI: 10.5603/DK.2019.0001.
4. Current Topics in Diabetes 2022, Curr Top Diabetes 2022; 2 (1): 1–134.
5. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Curr Top Diabetes 2022; 2 (1): 1–134.
6. Przygotowanie pacjenta obciążonego kardiologicznie do operacji pozasercowej. Kardiologia po Dyplomie 2012; 11 (6): 50-56.
7. Anesthesia for patients with hypertension, Robert B Schonberger, MD, MHS, Manuel L Fontes, MD, Angela Selzer, MD. 2022. https://medilib.ir/uptodate/show/94355.
8. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. N Engl J Med 2005;353(4):349-61. doi: 10.1056/NEJMoa041895.
9. Evaluation and Management of Perioperative Hypertension, Rabia Gill; Sheldon Goldstein. Last Update: April 2, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557830/.
10. Hollmann C, Fernandes NL, Biccard BM. A Systematic Review of Outcomes Associated With Withholding or Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Before Noncardiac Surgery. Anesth Analg 2018;127(3):678-687. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002837.
11. Roshanov PS, Rochwerg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation Prospective Cohort. Anesthesiology 2017 ;126(1):16-27. doi: 10.1097/ALN.0000000000001404.
12. Kietaibl S. i wsp.: Regional anesthesia in patients on antithrombotic drugs Joint ESAIC/ESRA guidelines; Eur J Anaesthesiol 2022; 39:100–132. DOI:10.1097/EJA.0000000000001600.
13. Musiał J. DOAC — not for everyone, and sometimes at different dose. J Trans Med 2022; (2): 150–153. DOI: 10.5603/JTM.2022.0012.
14. Polok K., Szczeklik W.: Praktyka kliniczna – opieka okołooperacyjna. Opieka okołooperacyjna nad chorymi na choroby obturacyjne płuc. Med. Prakt. 2022; 2: 103–110.

Odczyny nadwrażliwości jako interdyscyplinarne zagadnienie bezpieczeństwa i opieki okołooperacyjnej

Perioperative hypersensitivity reactions as a crucial points of perioperative safety

Urszula Kościuczuk[1*], Katarzyna Tarnowska[2], Ewa Rynkiewicz-Szczepańska[2], Agnieszka Kossakowska[2], Agnieszka Gajo-Hermanowicz[2]

[1]Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; urszula.kosciuczuk@umb.edu.pl (autor korespondencyjny)
[2]Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Wprowadzenie

Odczyny nadwrażliwości stanowią ważny element bezpieczeństwa pacjenta w okresie okołooperacyjnym. W piśmiennictwie naukowym zagadnienie dotyczące coraz częstszego występowania okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości zostało opisane w latach 90. Na podstawie obserwacji epidemiologicznych przedstawiono, że problem ten dotyczy krajów Europy Zachodniej – Francji, Holandii, Belgii, Skandynawii – Norwegii i Szwecji, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Nowej Zelandii. Na podstawie danych epidemiologicznych z tych krajów częstość występowania odczynów nadwrażliwości wynosi ok 1:386 do 1:13 000 procedur, w tym 1 na 6500 znieczuleń ogólnych z zastosowaniem środków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Analizując zakres czynności anestezjologicznych, powszechność stosowania sedacji i znieczulenia do różnego rodzaju procedur diagnostycznych i operacyjnych przewiduje się, że każdy lekarz anestezjolog w ciągu 7 lat może doświadczyć zawodowo, tego rodzaju sytuacji niepożądanych [1-5].

W wielu krajach (Francji, Wielkiej Brytanii, Nowej Zelandii) analizy epidemiologiczne mają charakter cykliczny [6-15]. Na podstawie danych epidemiologicznych i współpracy z ośrodkami alergologicznymi powstają wytyczne poprawiające zakres bezpieczeństwa okołooperacyjnego. Najbardziej aktualne dane epidemiologiczne przedstawia projekt z Wielkiej Brytanii (National Audit Project 6) – NAP 6. Istotną wartością kliniczną tego badania epidemiologicznego są zalecenia dotyczące przygotowania stanowiska anestezjologicznego i rekomendacje dedykowane dla personelu medycznego Bloku Operacyjnego w sprawie wystąpienia okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości, przygotowanie oraz zabezpieczenie materiału biologicznego do badań diagnostycznych, formularze medyczne. Ważne znaczenie projektu NAP6 to również rekomendacje farmakoterapii. Badanie wykazało, że ogólne zasady postępowania zaawansowanych czynności ratujących życie i farmakoterapii wstrząsu anafilaktycznego nie są wystarczające i sugeruje się specjalnie zmodyfikowane schematy farmakoterapii [16].

Czynniki epidemiologiczne, przebieg kliniczny, klasyfikacja, czynniki ryzyka

Dostępne dane epidemiologiczne wskazują na dominujące znaczenie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe i antybiotyków jako czynników etiologicznych okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości, które stanowią ok. 60% przypadków. Inne czynniki etiologiczne to: dożylne środki anestetyczne – propofol, środki dezynfekcyjne – chlorheksydyna, jodyna, jodowe środki kontrastowe, leki opioidowe - morfina. Znaczenie czynników epidemiologicznych zmienia się w zależności od czynników geograficznych. W USA dominujące znaczenie mają antybiotyki, w tym cefalosporyny I generacji i pochodne penicylin. Wśród środków zwiotczających mięśnie szkieletowe kluczowe znaczenie mają środki niedepolaryzujące – rokuronium i depolaryzujące - chlorsukcynylocholina, minimalny udział odnotowano wobec środków benzylocholinowych-

atrakurium i cis-atrakurium. W pierwszych obserwacjach epidemiologicznych w latach 1998-99 we Francji, lateks stanowił ok. 12-20% przypadków, natomiast z danych NAP 6 wynika, że nie występuje jako czynnik etiologiczny [17-21].

Odczyny okołooperacyjne nadwrażliwości stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia – przyjmują postać od łagodnej formy dotyczącej objawów skórnych i błon śluzowych do poważnej klinicznie formy wstrząsu anafilaktycznego. Obserwacje z innych krajów wskazują również, że mogą być indukowane już podczas pierwszego kontaktu z alergenem, więc ich pojawienie się w okresie okołooperacyjnym jest nieoczekiwane medycznie. Również należy zwrócić uwagę, że w aspekcie patofizjologii również dokonano kolejnych istotnych obserwacji. O ile wcześniej, patofizjologicznie odczyny nadwrażliwości wynikały z wytworzonego stanu uwrażliwienia i powtórnego kontaktu z alergenem, to aktualnie opisano wiele receptorów dla swoistych substancji chemicznych zlokalizowanych na mastocytach (głównych komórkach efektorowych) – m. in. receptory dla środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, chemioterapeutyków (doxorubicyna, paklitaksel) i antybiotyków (ciprofloksacyna, lewofloksacyna), przez co udokumentowano różnorodność form aktywacji mastocytów - MRGPRX 2 receptor (MAS-related G protein-coupled receptor member X2) oraz CARPA (C-activation-related pseudoallergy) [4-6].

Opisano, że okołooperacyjne odczyny nadwrażliwości najczęściej dotyczą znieczuleń ogólnych, szczególnie z zastosowaniem środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, występują do 10-15 min od indukcji znieczulenia (60% przypadków), dotyczą najczęściej pacjentów operowanych z powodów laryngologicznych, urologicznych oraz zabiegów ginekologicznych.

W fazie indukcji znieczulenia i w okresie przygotowawczym do operacji najczęstsze czynniki etiologiczne to: dożylne środki anestetyczne, antybiotyki, środki dezynfekcyjne. leki opioidowe. Śródoperacyjne czynniki ryzyka związane z farmakologią to: leki przeciwbólowe - niesteroidowe leki przeciwzapalne, środki znieczulenia miejscowego, środki kontrastowe, związki koloidowe w pły-

noterapii, lateks. W okresie pooperacyjnym najczęstsze występowanie odczynów nadwrażliwości związane jest z zastosowaniem leków przeciwbólowych i środków odwracania znieczulenia ogólnego - naloxon, flumazenil, sugamadex, polstygmina [1-5].

W celu ujednolicenia obserwacji klinicznej zaleca się stosowanie klasyfikacji Ring i Messmera, w której przedstawiono 4 stopnie natężenia okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości:

1. łagodna postać dotycząca skóry i/lub błon śluzowych - miejscowa lub uogólniona pokrzywka, zaczerwienienie skóry, obrzęk,
2. umiarkowana postać dotycząca skóry i błon śluzowych, hipotensja, tachykardia, problemy z oddychaniem – kaszel, chrypka, problemy wentylacyjne,
3. niewydolność narządowa – kardiologiczna- uporczywa hipotensja, zaburzenia rytmu, bradykardia, bronchospasm,
4. zatrzymanie krążenia [8-12].

Retrospektywne obserwacje i analizy epidemiologiczne wskazały na czynniki predysponujące do wystąpienia okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości i opisano, że czynniki dodatkowe występowały w 30% zdarzeń okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości. Przedstawiono trzy kategorie czynników ryzyka: pierwsza - okoliczności oddziałujące na aktywność immunologiczną - wysiłek fizyczny, ostra infekcja, przyjmowane leki – niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej, używki – alkohol, faza menstruacyjna u kobiet. Druga kategoria to schorzenia współistniejące - astma, mastocytoza, schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Trzecia kategoria to czynniki niemające wpływu na mechanizmy immunologiczne: leki z grupy beta - blokerów i inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny [3,4].

Diagnostyka okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości

W latach 80 wieku XX wiedza naukowa w zakresie odczynów nadwrażliwości zawężała się do zagadnienia wstrząsu anafilaktycznego, a diagnostyka opierała się na oznaczaniu stężenia histaminy w surowicy krwi [8-10]. Wiadomo, że jest to enzym proteolityczny mastocytów, którego sekrecja do krwioobiegu następuje natychmiast przy aktywacji mastocytów i identyfikacja w surowicy możliwa jest w ograniczonym czasie, gdyż czas półtrwania wynosi 20 minut. Wzbogacanie wiedzy naukowej w zakresie diagnostyki odczynów nadwrażliwości wykazało, że skutecznym markerem jest stężenie tryptazy w surowicy krwi. Tryptaza to również proteolityczny enzym mastocytarny, jednakże dynamika sekrecji tego enzymu znacznie ułatwia jego detekcję laboratoryjną. Wykazano, że zwiększone stężenie tego enzymu pojawia się po ok. 15-120 minut od zadziałania czynnika, a czas półtrwania wynosi ok. 2 godzin [4-9]. Stabilność w różnych warunkach zewnętrznych sprawia, że oznaczenia stężenia tryptazy mają zastosowanie w medycynie sądowej w różnych materiałach biologicznych. Zaleca się pobranie kolejno 3 próbek materiału biologicznego - krwi: niezwłocznie, po 2 h i 24 godzinach od zdarzenia. Przyjęcie reguły matematycznej dla oznaczenia stężenia tryptazy powyżej (1.2 x wartość stężenia podstawowego tryptazy w surowicy krwi) + 2 mcg/L charakteryzuje się najwyższymi parametrami predykcji pozytywnej i negatywnej, co skutkuje przydatnością kliniczną – PPV (pozytywna wartość predykcyjna) – 94%, NPV (negatywna wartość predykcyjna) 53% [5].

Inną metodą diagnostyczną, wykorzystywaną ok. 8 tygodni po zaistnieniu okołooperacyjnego odczynu nadwrażliwości, są testy skórne z domniemanymi alergenami. Wynik testów skórnych przedstawia bardzo dużą wartość kliniczną, ponieważ wskazuje również na występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami. To zjawisko jest bardzo powszechne pomiędzy środkami zwiotczającymi z różnych grup chemicznych, jak również pomiędzy środkami chemicznymi i środkami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe [10-12].

Rekomendacje dotyczące postępowania

Główne wytyczne postępowania w stadium 1 i 2 odczynów nadwrażliwości obejmują następujące elementy:

- ocena wydolności oddechu poprzez określenie częstości oddechów na minutę, objętości oddechowej, saturacji,
- ocena wydolności krążenia poprzez określenie częstości pracy serca, ciśnienia tętniczego krwi - kurczowego, rozkurczowego, średniego, ocena czynności elektrycznej serca - obecność rytmu zatokowego, zaburzenia rytmu,
- ocena neurologiczna: świadomość, źrenice, reakcja na głos, ból, odpowiedź motoryczna.

Przy stwierdzeniu zaburzeń oddychania należy zapewnić drożność dróg oddechowych z zastosowaniem metod przyrządowych (intubacja ustno-tchawicza, rurka ustno-gardłowa, maska krtaniowa) lub bezprzyrządowych (odgięcie głowy, wysunięcie żuchwy) oraz zastosować tlenoterapie bierną poprzez podaż tlenu przez wąsy tlenowe z przepływem 3-6 l/min, maskę twarzową z przepływem 6-10 l/min lub maskę twarzową z rezerwuarem 10-15 l/min. W sytuacji skrajnej niewydolności oddechowej należy zastosować również zasady wentylacji zastępczej – respiratoroterapia. W celu stabilizacji układu krążenia w stadium 1 i 2 należy rozważyć zastosowanie leków antyarytmicznych dla stabilizacji czynności elektrycznej serca, atropiny w przypadku bradykardii. W nasileniu objawów 1 lub 2 stadium bardzo ważne jest zastosowanie intensywnej płynoterapii. Niezbędne jest również zabezpieczenie kilku wkłuć dożylnych obwodowych.

Rozszerzone rekomendacje dotyczą postępowania w stadium 3 i 4 okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości. Towarzystwo Anestezjologiczne ISPAR zaleca stosowanie dawek epinefryny 50-100 mcg w bolusie dożylnie, a następnie zwiększenie dawek do 200mcg. Towarzystwo Anestezjologiczne Australii i Nowej Zelandii rekomenduje rozpoczęcie farmakoterapii większymi

dawkami – 100-200 mcg co 2 min oraz zwiększanie dawek przy nieskuteczności. Rekomendacje Francuskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii i Towarzystwa Anestezjologii w Hiszpanii wskazują na konieczność stosowania 200 mcg epinefryny, a następnie wlew ciągły w dawce 0.05-0.1 mcg/kg/min dożylnie. Stadium 4 – zatrzymanie krążenia obliguje zastosowanie schematów zaawansowanych czynności resuscytacyjnych- w farmakoterapii epinefryna 1 mg co 1-2 min dożylnie. Zasady prowadzenia płynoterapii w stadium 3 wskazują na konieczność podaży dożylnej płynów infuzyjnych krystaloidowych w szybkiej infuzji do objętości 30 ml/kg oraz zastosowanie pozycji przeciwwstrząsowej – elewacja kończyn dolnych dla aktywacji zalegającej objętości krwi krążącej [4-8].

Działania profilaktyczne

W wielu krajach np. Francji, Belgii i Wielkiej Brytanii, Nowej Zelandii prowadzone są wieloletnie rejestry epidemiologiczne, które są podstawowym źródłem wiedzy w tym zagadnieniu i na ich podstawie powstają wytyczne, rekomendacje postępowania szczególnie w okołooperacyjnych odczynach nadwrażliwości i działania profilaktyki pierwotnej [22-24].

Bardzo przydatne epidemiologicznie informacje pochodzą z rejestrów Nowej Zelandii i Norwegii, gdzie w latach 90 odnotowywano dużą ilość odczynów nadwrażliwości na środki dezynfekcyjne do zabiegów urologicznych. Opracowanie rekomendacji przez The Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group and Norwegian Network for Anaphylaxis during Anaesthesia dotyczących zakazu stosowania chlorheksydyny, spowodowało zmniejszenie występowania odczynów nadwrażliwości. Diagnostyka alergologiczna i wywiad epidemiologiczny wśród pacjentów doświadczających okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości związanych z działaniem środków zwiotczających mię-

śnie szkieletowe wykazała, że istotne znaczenie ma budowa chemiczne środków zwiotczających mięśnie szkieletowe i środków przeciwkaszlowych pochodnych polkodyny. Podobieństwo budowy chemicznej tych obu substancji powodowało wystąpienie stanu uwrażliwienia przy stosowaniu substancji przeciwkaszlowej, co następnie przy pierwszym epizodzie znieczulenia powodowało wystąpienie odczynów nadwrażliwości. Wprowadzona modyfikacja dostępności pochodnych polcodyny tylko z ordynacji lekarskiej zmniejszyła częstość występowania odczynów na środki zwiotczające, poprawiając bezpieczeństwo pacjenta [22-26].

Rekomendacje przemysłowe do wykluczenia stosowania lateksu w produktach użytku medycznego znacznie ograniczyły występowanie odczynów nadwrażliwości związanych z tym czynnikiem etiologicznym [16].

Podsumowanie

Wielopłaszczyznowe dane retrospektywne pochodzące z rejestrów epidemiologicznych stanowią kluczowe podłoże do wdrażania zasad profilaktyki i rekomendacji diagnostyki i farmakoterapii. Na podstawie kompleksowych danych epidemiologicznych liczne Towarzystwa Anestezjologiczne i Alergologiczne opracowały wytyczne rozpoznawania, diagnostyki i postępowania w okołooperacyjnych odczynach nadwrażliwości [27-28]. Aktualnie nie ma rejestrów dotyczących krajów Europy Centralnej i Wschodniej. Dlatego nie można stwierdzić, czy jest to zagadnienie dotyczące populacji tego regionu.

Jednakże, ze względu na nieprzewidywalne wystąpienie odczynów nadwrażliwości w okresie okołooperacyjnym i znieczulenia, jak również ze względu na gwałtowny ich przebieg i wywołane bezpośrednie zagrożenie zdrowia i życia, zagadnienie to jest bardzo ważne w znaczeniu klinicznym. Interdyscyplinarność tematu okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości związana jest z złożonym

mechanizmem patogenetycznym tych reakcji i koniecznością wdrożenia dalszych działań medycznych diagnostycznych. Czynności anestezjologiczne mają charakter ratunkowych w bezpośrednim zagrożeniu zdrowia i życia, natomiast bardzo istotne jest zaplanowanie następnych kroków diagnostycznych – zabezpieczenie materiału biologicznego do badań, przygotowanie dokumentacji zdarzenia i wskazanie miejsca (Ośrodka) dalszej diagnostyki alergologicznej. Wyniki kompleksowej diagnostyki alergologicznej mają kluczowe znaczenie do planowania następnych znieczuleń w zakresie farmakoterapii. Tylko interdyscyplinarne podejście do zagadnienia wystąpienia okołooperacyjnych odczynów nadwrażliwości jest możliwością zapewnienia bezpiecznego znieczulenia i operacji [29-30].

Piśmiennictwo:

1. Tacquard Ch, Iba T, Levy J. Perioperative anaphylaxis. Anesthesiology 2023. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004419.
2. Pitlick M, Volcheck G.W. Perioperative Anaphylaxis. Immunol Allergy Clin N Am 2022; 42: 145-159.
3. Spindola M, Sole D, Aun M, Azi L, Bernd L, Garcia D et al. Update on perioperative hypersensitivity reactions: joint dokument of the Brazilian Society of Anesthesiology and Brazilian Association of Allergy and Immunology – part I: post-crisis guidelines and treatment. Rev Bras Anesthesiol 2020; 5: 534-548.
4. Sole D, Spindola M, Aun M, Azi L, Bernd L, Garcia D et al. Update on perioperative hypersensitivity reactions: joint dokument of the Brazilian Society of Anesthesiology and Brazilian Association of Allergy and Immunology – part II: etiology and diagnosis. Rev Bras Anesthesiol 2020; 6: 642-661.
5. Manian D, Volcheck G. Perioperative Anaphylaxis: evaluation and management. Clin Rev in Allergy and Immunol 2022; 62: 383-399.
6. Dong SW, Martes PM, Petitpain N et al. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey. Minerva Anesthesiol. 2005–2007;78:868–878.
7. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, et al. Anesthetics responsible for anaphylactic shock. A French Multicenter Study. Ann Fr Anesth Reanim. 1990;9:501–506.
8. Lexenaire MC. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry. Ann Fr Anesth Reanim. 1993;12:91–96.
9. Lexenaire MC. Substances responsible for peranesthetic anaphylactic shock. A third French multicenter study (1992-94). Ann Fr Anesth Reanim. 1996;15:1211–1218.
10. Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994- December 1996). Ann Fr Anesth Reanim. 1999;18: 796–809.
11. Mertes PM, Laxenaire MC, GERAP. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002). Ann Fr Anesth Reanim. 2004; 23:1133–1143.
12. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, et al. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. Anesthesiology. 2003; 99:536–545.

13. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, et al. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. Anesthesiology. 2005;102:897–903.
14. Gonzales- Estrada A, Carrillo-Martin I, Renew IR, et al. Incidence of and risk for perioperative or periprocedural anaphylaxis in the United States from 2005- 2014. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;126:180–186.
15. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, et al. Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy Centre in the UK. Acta Anaesthesiol Scand. 2017;61:281–289.
16. https://www.nationalauditprojects.org.uk/.
17. Guttormsen AB. Allergic reactions during anaesthesia – increased attention to the problem in Denmark and Norway. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45:1189–1190.
18. Garvey LH, Roed-Petersen J, Menne T, et al. Danish anaesthesia allergy Centre – preliminary results. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45:1204–1209.
19. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008;18:350–356.
20. Chen X, Thong Sz Y, Chong YY, et al. A review of perioperative anaphylaxis at a Singapore tertiary hospital. Singapore Med J. 2016;57:126–131.
21. Takazawa T, Yamura K, Hara T, Yorozu T, Mitsuhata H,Morimatsu H et al. Practical guidelines for the response to perioparative anaphylaxis. Journal of Anesthesia 2021;35: 778-793.
22. McAleer PT, McNicol L, Rose MA. Perioperative anaphylaxis: progress, prevention and pholcodine policy. Anaesth Intensive Care. 2017;45:147–150.
23. Florvaag E, Johansson SGO. The pholcodine case. Cough medicines, IgE-sensitization, and anaphylaxis: a devious connection. World Allergy Organ J. 2012;5:73–78.
24. De Pater GH, Florvaag E, Johansson SGO et al. Six years without pholcodine: norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. Allergy. 2017;72:813–819.
25. Florvaag E, Johansson SGO, Irgens A, et al. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. Allergy. 2011;66:955–960.
26. Florvaag E, Johansson SGO. The pholcodine story. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29:419–427.
27. Zou Y, Shao L-J-Z, Xue F-S. Perioperative anaphylaxis: a potential hazard to the safety of surgical patients. Chin Med J. 2020;133:609–612.
28. Kalangara J, Vanijcharoenkarn K, Lynde G, et al. Approach to perioperative anaphylaxis in 2020: updates in diagnosis and management. Curr Allergy Asthma Rep . 2021;21:4.
29. Savic LC, Garvey LH. Perioperative anaphylaxis: diagnostic challenges and management. Curr Opin Anaesthesiol. 2020;33:448–453.
30. Garvey LH, Dewachter P, Hepner D, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. Br J Anaesth. 2019;123:e50–e64.

Aspekty monitorowania pacjentów po urazach czaszkowo – mózgowych

Monitoring aspects in critical brain trauma patients

Agnieszka Kossakowska[1], Katarzyna Tarnowska[1], Agnieszka Gajo-Hermanowicz[1], Ewa Rynkiewicz-Szczepańska[1], Urszula Kościuczuk[2*]

[1] Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
[2] Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; urszula.kosciuczuk@umb.edu.pl (autor korespondecyjny)

Wprowadzenie

Urazy ośrodkowego układu nerwowego są dominującą przyczyną śmiertelności wśród dorosłych oraz głównym czynnikiem niepełnosprawności w czasie rekonwalescencji. Z tych dwóch istotnych względów zapewnienie odpowiedniej opieki medycznej i wdrożenie wielokierunkowego postępowania diagnostyczno – terapeutycznego z ukierunkowaniem na neuroprotekcję jest pożądane dla poprawy rokowania w przeżywalności i jakości funkcjonowania neurologicznego [1,2].

Epidemiologia urazów czaszkowo – mózgowych

Urazy czaszkowo - mózgowe (TBI – ang. Trauma brain injury) są jednym z najpoważniejszych problemów socjomedycznych. Dane epidemiologiczne wskazują, że rocznie ulega im 42 miliony osób na całym świecie. Stanowią przyczynę poważnych dysfunkcji psychicznych oraz fizycznych. Urazy są trzecią pod względem częstości przyczyną zgonów światowej populacji, a istotnym jest, aby podkreślić iż 70% wszystkich odnotowanych urazów stanowią urazy czaszkowo – mózgowe [1]. Analizy epidemiologiczne opisują, że zagadnienie TBI

dotyczy wszystkich grup wiekowych. Wśród osób powyżej 65 roku życia dominują upadki, natomiast wśród osób poniżej 60 roku życia dominują wypadki komunikacyjne i wypadki w pracy (zwłaszcza upadki z wysokości). Dodatkowo, należy podkreślić, że urazy OUN (ośrodkowego układu nerwowego), dotyczą znacznie częściej mężczyzn [3, 4].

Klasyfikacja urazów czaszkowo - mózgowych

Urazy czaszkowo – mózgowe to obrażenia dotyczące powłok miękkich oraz kości czaszki a także jej zawartości - tj. mózgowia, nerwów mózgowych oraz opon mózgowo-rdzeniowych, do których dochodzi na skutek oddziaływania nagłej siły zewnętrznej [1, 4, 5].

Wśród urazów czaszkowo-mózgowych wyodrębniono dwie kategorie – urazy rozlane (aksonalne) oraz urazy odgraniczone (krwiak nadtwardówkowy, podtwardówkowy, krwawienie podpajęczynówkowy, krwotoki mózgowe). Najłagodniejszą formą obrażeń mózgu jest wstrząśnienie mózgu, czyli przemijające, pourazowe zaburzenie czynnościowe mózgu, przy braku patologicznych zmian anatomicznych. Przebieg kliniczny wstrząśnienia mózgu charakteryzuje się utratą przytomności, której towarzyszyć mogą zaburzenia oddechowe oraz zniesienie odruchów ścięgnistych, a powrót świadomości następuje po około kilku - kilkunastu minutach [1, 5, 6, 7].

Zespół stłuczenia mózgu charakteryzuje się rozlanym obrzękiem mózgu z towarzyszącymi niewielkimi, rozsianymi ogniskami krwotocznymi w zakresie struktur mózgowia. Diagnostyka radiologiczna w CT (ang. Computed Tomography - tomografia komputerowa), wykazuje ogniska stłuczenia, które powstają na skutek jednoczesnego oddziaływania sił przyspieszenia i hamowania na tkankę mózgową. Przebieg kliniczny jest bardzo zróżnicowany – od łagodnych dysfunkcji neurologicznych, do bardzo poważnych deficytów motorycznych i psychicz-

nych, w zależności od lokalizacji ognisk krwotocznych. Stłuczenia mózgu okolicy czołowej wiążą się z zaburzeniami procesów pamięci, orientacji i emocji; okolicy potylicznej – zaburzeniami widzenia; móżdżku – zaburzeniami równowagi. Najbardziej niekorzystne neurologicznie są zmiany krwotoczne i niedokrwienne, w zakresie pnia mózgu, co wynika z dysfunkcji ośrodków przytomności, oddechowego i krążenia.

Rozlany uraz aksonalny - DAI (ang. Diffuse axconal injury) jest przykładem rozlanego urazu mózgu, w którym na skutek oddziaływania ogromnej energii zewnętrznej dochodzi do powstania licznych, drobnych uszkodzeń w obrębie zarówno istoty białej jak i szarej. Rozpoznanie DAI następuje przy zastosowaniu CT i MRI (ang. Magnetic resonance imaging - rezonans magnetyczny) mózgu. Istotą jest uszkodzenie w znacznym stopniu aksonów, aniżeli neuronów. Ewolucja zmian zachodzących w obrębie mózgowia widoczna jest w ciągu 48 h po urazie. Objawy, w tym stan świadomości pacjenta i przebieg kliniczny są zróżnicowane i ściśle związane z siłą działającą na mózgowie oraz mechanizmem urazu. Obejmuje stany łagodne tj. krótkotrwałe utraty przytomności oraz poważne konsekwencje w formie stanu wegetatywnego, zgony wynikające z zaawansowanych uszkodzeń aksonalnych pnia mózgu i wykluczenia funkcji ośrodków życiowych (oddechu, krążenia i przytomności) [6,7].

Pourazowy obrzęk mózgu dotyczy różnych postaci obrażeń. Jest to bardzo ważny aspekt kliniczny dla rokowania. Patofizjologicznie wywołany jest uszkodzeniem bariery krew - mózg i obrzękiem cytotoksycznym (zwiększeniem komponenty wody w neuronach). Narastający obrzęk mózgu powoduje charakterystyczne zmiany w CT - przemieszczenie struktur mózgowia, będących sygnałem zagrożenia, wgłobieniem mózgu [2, 8].

Ograniczone formy obrażeń ośrodkowego układu nerwowego, to krwiak nadtwardówkowy (wynaczynienie się krwi tętniczej pomiędzy kością czaszki a zewnętrzną powierzchnią opony twardej (przestrzeń nadoponowa)) oraz krwiak podtwardówkowy (wynaczynienie się krwi w przestrzeni pomiędzy oponą twardą a oponą pajęczą) [1, 6, 7, 8].

Techniki monitorowania TBI

Istotnym aspektem konsekwencji urazów mózgowia jest wykrywanie zagrożeń funkcji życiowych (świadczących o zaawansowanym uszkodzeniu mózgu) i konieczność wdrożenia postępowania neuroprotekcyjnego. W związku z tym, kluczowe jest monitorowanie funkcji życiowych. Poszkodowani z ciężkimi obrażeniami mózgu, ze względu na zagrożenie życia wymagają hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii, gdzie najważniejszym celem całego procesu terapeutycznego jest wczesne wykrywanie stanów zagrażających zdrowiu i życiu pacjenta [1].

Główne wytyczne monitorowania pacjentów po TBI to następujące zagadnienia:

I. Ocena stanu ogólnego

1. Ocena parametrów życiowych - HR (ang. Heart Rate – tętno), BP (ang. Blood pressure - cisnienie tętnicze krwi), poprzez nieinwazyjne EKG ciągłe oraz inwazyjne PICCO (ang. Pulse continuous cardiac output – monitorowanie hemodynamiczne pracy serca).
2. Ocena neurologiczna stanu świadomości (z wykorzystaniem dostępnych, ustandaryzowanych skal, np.: NVPS - adult non verbal pain scale).
3. Neuropapilometria (ocena symetrii źrenic oraz ich reakcję na bodźce świetlne).
4. Utrzymanie normoglikemii.
5. Monitorowanie zaburzeń gospodarki wodno - elektrolitowej oraz kwasowo zasadowej.
6. Stosowanie pozycji pozycji przeciwobrzękowej (anty - Trendelenburga).
7. Farmakoterapia przeciwobrzękowa i neuroprotekcyjna (Cerebrolysin).

II. Monitorowanie hemodynamiczne PICCO

III. Monitorowanie głębokości śpiączki BIS (ang. Bispectral index – indeks bispektralny)

IV. Monitorowanie ICP (ang. Intracranial pressure – ciśnienie śródczaszkowe) [1, 5, 9, 10].

Ocena stanu ogólnego

Podstawą opieki nad pacjentem po urazie czaszkowo - mózgowym jest stałe monitorowanie parametrów życiowych, aby móc jak najwcześniej wychwycić stany zagrażające jego życiu i zdrowiu.

Do najważniejszych aspektów monitorowania pacjenta zalicza się:

- EKG (HR, rytm pracy serca) nieinwazyjne,
- PICCO inwazyjne (jako całościowa metoda monitorowania hemodynamicznego),
- utrzymanie normokapni,
- utrzymanie wartości BIS na poziomie 40-60,
- pomiar oksymetrii mózgowej,
- pomiar ICP, temperatury mózgu,
- EEG (elektroencefalografia),
- pomiar temperatury ciała [1, 3, 9,11, 12].

Ze względu na powyższe komponenty, w prowadzeniu terapii u pacjenta po TBI należy się skupić przede wszystkim na:

- utrzymaniu MAP >90 (ang. Mean arterial pressure – średnie ciśnienie tętnicze),
- ICP wg standardów rekomendacji,
- normowentylacji,
- utrzymaniu normoglikemii,
- utrzymaniu normoterapii,
- leczeniu neuroprotekcyjnym (przeciwobrzękowe, Cerebrolysin),

- równowadze kwasowo - zasadowej oraz wodno – elektrolitowej,
- zapobieganiu niedotlenieniu (PaO2 > 100 mmHg (ciśnienie parcjalne tlenu we krwi), SaO2 > 95 (saturacja krwi)),
- utrzymywaniu CPP >70mmHg (ang. Cerebral perfussion pressure - ciśnienie perfuzji mózgowej),
- utrzymywanie PaCO2 (ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla) (35-45 mmHg) w surowicy krwi,
- zapobieganiu drgawkom jest kluczowe w profilaktyce obrażeń wtórnych mózgu [12, 13,14,15,16].

BTF (ang. Brain Trauma Foundation) zaleca monitorowanie ICP u wszystkich pacjentów, u których stwierdzono: nieprawidłowy wynik TK i 3-8 pkt GCS (ang. Glasgow Coma Scale, Skala Glasgow), prawidłowy obraz CT oraz 3-8 pkt GCS z występowaniem dwóch lub więcej z następujących czynników: wiek > 40 lat, ciśnienie skurczowe < 90 mmHg, jedno lub obustronny niedowład.

PiCCO jest dynamiczną i małoinwazyjną metodą monitorowania układu krążenia, pozwalającą oznaczyć rzut minutowy serca, jego kurczliwość oraz precyzyjnie ocenić wielkość obciążenia wstępnego i następczego, wymagającą kalibracji co 8h lub w przypadku spadku obwodowego oporu naczyniowego >20%. Warunkiem koniecznym jest wprowadzenie metodą Seldingera, do tętnicy udowej specjalnego cewnika dotętniczego, celem monitorowania ciągłego zapisu ciśnienia tętniczego metodą bezpośrednią, a wbudowany w ścianę kaniuli termistor, rejestruje temperaturę krwi. Niezbędne jest również założenie standardowego cewnika dożylnego, którego koniec dystalny należy umieścić w okolicy prawego przedsionka. Do odprowadzenia proksymalnego cewnika podłącza się przepływowy czujnik temperatury, który mierzy temperaturę iniektatu. Dzięki PICCO możliwe jest monitorowanie następujących parametrów: wskaźnik sercowy (CI); wskaźnik naczyniowego oporu obwodowego (SVRI); objętość pozanaczyniowego płynu płucnego (EVLW) [17,18,19,20].

Indeks bispektralny powstaje z przetworzonego elektronicznie zapisu EEG, odebranego przez elektrody przyklejone na skórę czoła. Następnie na

podstawie uzyskanych danych wyliczany jest wskaźnik o wartości liczbowej oscylującej między 0 – 100.

Pomiar BIS pozwala ocenić głębokość znieczulenia ogólnego, dzięki czemu w czasie rzeczywistym możliwe jest dokonanie korekcji stosowanej analgosedacji [1, 8, 12].

Indeks bispektralny przyjmuje wartości:

- 90–100 – osoby w pełni przytomne,
- 70–90 – osoby znajdujące się pod wpływem sedacji,
- 40–60 – głębokie zniesienie świadomości,
- <40 – zbyt głęboka depresja ośrodkowego układu nerwowego.

Ciśnienie śródczaszkowe, czyli ciśnienie panujące wewnątrz czaszki, jest mierzone zazwyczaj w układzie komorowym lub w mózgu przy pomocy czujników zakotwiczonych w tkankach mózgu. Do oceny ICP stosuje się pomiar manometryczny informujący, o ile bezwzględnie ICP przewyższa ciśnienie atmosferyczne. Fizjologicznie ICP u zdrowego dorosłego człowieka, przy pomiarze w pozycji leżącej będzie przybierało wartości między 5-15 mmHg, natomiast u dziecka ok 7mmHg. Co istotne, w przypadku pacjentów po urazach czaszkowo - mózgowych za nieprawidłowe uważane jest ICP >20mmHg, dlatego zalecane jest regulowanie zbyt wysokich wartości ICP poprzez farmakoterapię oraz pozycje ułożeniowe (uniesienie wezgłowia o 300 ku górze, w pozycji anty Trendelenburga).

Wartości ICP przedstawiane są w postaci numerycznej (jako średnia w danym czasie) oraz za pomocą fali pulsacyjnej i charakteryzują się nieregularną zmiennością nasilenia przebiegu odczytu procesu [1, 12, 21, 22, 23,24].

Podsumowanie wytycznych monitorowania i terapii w urazach czaszkowo-mózgowych.

- Sedacja i analgezja: monitorowanie poziomu sedacji na podstawie BIS i utrzymywanie śpiączki farmakologicznej w zakresie BIS 20-30. Najczęściej zalecane środki anestetyczne-propofol, do dawki maksymalnej 400mg/h oraz leki opioidowe-fentanyl maksymalnie 600mcg/h; dodatkowe bolusy propofolu na czynności pielęgnacyjne.
- Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem zasady „Lung protective ventilation" pod kontrolą gazometryczną z utrzymaniem normokapnii (35-40 mmHg) i zapewnieniem utlenowania tętniczego minimum 97 mmHg.
- Optymalizacja perfuzji mózgowej na podstawie wskaźników czujnika ciśnienia śródczaszkowego: ICP<22 mmHg, CPP (Ciśnienie Perfuzyjne Mózgu)>60 mmHg.
- Optymalizacja utlenowania mózgu na podstawie oksymetrii tkankowej inwazyjnej PbtO2>20 mmHg lub oksymetrii nieinwazyjnej rSO2<10%.
- Optymalizacja hemodynamiczna na podstawie inwazyjnego monitorowania PiCCO.
- Zapobieganie drgawkom.
- Utrzymywanie normotermii <38 oC, kontrola glikemii w zakresie 80-180 mg/dl w kontroli co 2-6 godzin.
- Rozpoczęcie żywienia dojelitowego w czasie do 24h.
- Leczenie infekcji zgodnie z zasadami antybiotykoterapii empirycznej lub zgodnie z wynikami posiewów mikrobiologicznych (celowane).
- Utrzymywanie uniesienia wezgłowia 30o, unikanie zgięcia stawów biodrowych pod kątem 90o, wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych w łagodnych urazach do 24h, w ciężkich urazach do 72h.

Postępowanie w zagrażającym nadciśnieniu śródczaszkowym

Gwałtowny wzrost lub utrzymujące się wysokie ciśnienie śródczaszkowe związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku mózgu i wklinowania mózgu. W przedstawionej sytuacji klinicznej zaleca się zastosowanie następujących elementów terapii i monitorowania:

- pogłębienie sedacji i analgezji z zastosowaniem środków anestetycznych i leków opioidowych (dołączenie benzenodwuazepin),
- modyfikacja stanu hemodynamicznego dla zapewnienia ciśnienia perfuzyjnego mózgu CPP 60-70 mmHg,
- kontrola i zapewnienie normokapni pod kontrolą gazometryczną,
- wdrożenie terapii osmotycznej: mannitol 0.25-1.0 g/kg lub hypertoniczna NaCl bolus pod kontrolą stężenia Na w surowicy krwi do 155 mEq/L i osmolalności surowicy do 320mEq/L,
- konsultacja neurochirurgiczna i rozważenie drenażu komorowego zewnętrznego.

W dalszych rekomendacjach zwrócono uwagę, że maksymalny czas na uzyskanie normalizacji wartości ciśnienia śródczaszkowego wynosi 60 min. W kolejnych krokach do rozważenia pozostaje modyfikacja sedacji poprzez dołączenie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe i modyfikacja hemodynamiczna w formie uzyskania zwiększenia MAP i CPP poprzez wlew amin presyjnych. W stadium kolejnym rekomendacje wskazują na konieczność zastosowania śpiączki barbituranowej z zastosowaniem thiopentalu, modyfikacja wentylacji do schematu hiperwentylacji z hipokapnią 32-35 mmHg pod kontrolą gazometryczną, łagodną hipotermię do temperatury głębokiej 35-36oC, kontrolne badania obrazowe z zakresu mózgowia i konsultacja neurochirurgiczna z rozważeniem odbarczenia mechanicznego- dekompresja neurochirurgiczna [13].

Podsumowanie

Szczegółowe wytyczne monitorowania oraz schematy terapii są opracowywane przez Międzynarodowe Towarzystwa Naukowe. Sekcja Intensywnej Terapii Neurochirugicznej ESCIM (European Society of Intensive Care Medicine) opracowała rekomendacje dotyczące postępowania i monitorowania. W wielu szpitalach i ośrodkach specjalistycznych wprowadzone zostały obowiązkowe moduły diagnostyczno - terapeutyczne. Dla przykładu jednym z takich ośrodków jest Oddział Intensywnej Terapii w Royal Sussex County Hospital [13].

Podsumowując pourazowe obrażenia mózgu są istotnym zagadnieniem klinicznym, w którym specjalistyczne i inwazyjne monitorowanie metabolizmu i czynności elektrycznej mózgu jest kluczowe dla rozpoznania dysfunkcji neuronalnych i wdrożenia postepowania oraz poprawy rokowania bezpośredniego (przeżywalności) i późnego (funkcjonowania ogólnego).

Dodatkowo, terapia ukierunkowana na zapewnienie dostępności tlenu, przepływu mózgowego, zapobieganie obrzękowi mózgu i wspomaganie neuroprzekaźnikowe neuronów to kluczowe specjalistyczne aspekty monitorowania i terapii w oddziale intensywnej terapii [21,22].

Piśmiennictwo:

1. Tyrak K.: Postępowanie w urazach czaszkowo – mózgowych. Anestezjologia i Ratownictwo, 2017, 11, 412 – 431.
2. Kubik A., Hładki W., Lorkowski J.: Obrażenia czaszkowo – mózgowe. Diagnostyka różnicowa i postępowanie ratownika medycznego. Ostry dyżur, 2017, 10, 55 -64.
3. Kołpa M., Grochowska A., Gniadek A., Jurkiewicz B.: Pourazowe obrażenia czaszkowo – mózgowe u pacjentów w stanie nietrzeźwości przyjmowanych doraźnie do szpitalnego oddziału ratunkowego. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 2016, 22, 40 – 45.
4. Cieślik – Bielecka A., Trzepizur B., Bielecki T.: Propedeutyka zaopatrzenia urazów czaszkowo – mózgowych w postepowaniu przedszpitalnym. Journal of Orthopaedics Trauma Surgery and Related Research, 2016, 3, 31 – 35.
5. Radziwon A., Chorąży M., Wojewódzka Żelezniakowicz M., Ładny J. R., Kochanowicz J., Kułakowska A., Ilczak T., Kulpok – Bagiński T., Rej – Kietla A., Szarpak Ł., Nadolny K.: Analiza czynników wpływających na rokowanie w grupie pacjentów po przebytych urazach czaszkowo – mózgowych. Postępy Nauk Medycznych, 2017, 7, 362 – 370.

6. Radek A., Radek M.: Urazy czaszkowo – mózgowe. Neurologia po Dyplomie, 2016, 1, 10 – 13.
7. Kulesza B., Litak J., Grochowski C., Kulesza J., Nogalski A.: Urazowe uszkodzenie mózgu. Journal of education, health and sport, 2016, 6, 215 – 221.
8. Wiśniewski K., Posmyk B, Bryl M., Bobeff E. J., Wójcik R., Kowalczyk P., Jaskólski D. J.: Obrzęk mózgu u chorych po urazach czaszkowo – mózgowych. Polski Przegląd Neurologiczny 2019, 3, 151 – 160.
9. Spaite D. W., Hu C., Bobrow B. J., Gaither J. B., Barnhart B., Adelson P. D., Rice A. C., Grady K., Keim S. M.: Effect of prehospital hypoxia „depth – duration dose" on mortality in major traumatic brain injury. The Journal of Emergency Medicine, 2017, 53, 443 – 449.
10. Aciniegas D.: What determines a good outcome from traumatic brain injury. Journal of the Neurological Sciences, 2019, 405, 34 – 35.
11. Ślusarz R., Lorencowicz R., Rosińczuk J., Jabłońska R., Królikowska A., Śniegocki M.: Zastosowanie skali wydolności funkcjonalnej pacjentów po urazach czaszkowo–mózgowych – badania wieloośrodkowe. Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne, 2014, 3, 175 – 182.
12. Wiśniewski K., Bryl M., Bobeff E. J., Wójcik R., Jaskólski D. J.: Ciśnienie śródczaszkowe a mózgowy przepływ krwi. Polski Przegląd Neurologiczny, 2017, 13, 2, 57 – 61.
13. Guidelines for Menagement of Traumatic Brain Injury by Royal Sussex County Hospital ICU. 2022, Version 2. Dostępne na: https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2022/08/RSCH-TBI-guideline_v2.pdf, data dostępu [30.08.2023]
14. Szurlej D., Toczek K., Żurek P., Węglarzy A., Machej L., Paradowski K., Daszkiewicz A.: Monitorowanie hemodynamiczne metodą PiCCO - nowe możliwości. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 2005, 2, 4, 54 – 57.
15. Trafidło T., Gaszyński T., Gaszyński W.: Monitorowanie pojemności minutowej serca metodami mniej inwazyjnymi. Anestezjologia i Ratownictwo,
16. 2010, 4, 99 – 110.
17. Wiśniewski K., Posmyk B, Bryl M., Bobeff E. J., Wójcik R., Jaskólski D. J.: Inwazyjne monitorowanie niedokrwienia mózgu u chorych po urazach czaszkowo
18. – mózgowych. Polski Przegląd Neurologiczny, 2020, 16, 1, 24 - 32.
19. Khellaf A., Khan DZ., Helmy A.: Recent advances in traumatic brain injury.
20. J Neurol., 2019 Nov; 266(11): 2878-2889.
21. Robba C., Graziano F., Rebora P., Elli F., Giussani C., Oddo M. et al.: Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit (SYNAPSE-ICU): an international, prospective observational cohort study. Lancet Neurol., 2021 Jul; 20(7): 548-558.
22. Lindblad C., Raj R., Zeiler F. A., Thelin E.P.: Current state of high-fidelity multimodal monitoring in traumatic brain injury. Acta Neurochir (Wien), 2022 Dec; 164(12): 3091-3100.
23. Liotta E. : Management of Cerebral Edema, Brain Compression, and Intracranial Pressure. Continuum (Minneap Minn), 2021, Oct 1;27 (5): 1172-1200.
24. Nag D. S., Sahu S., Swain A., Kant S.: Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. World J Clin Cases., 2019 Jul 6; 7(13): 1535–1553.
25. Rakhit S., Nordness M. F., Lombardo S.R., Cook M., Smith L., Patel M. B.: Management and Challenges of Severe Traumatic Brain Injury. Semin Respir Crit Care Med., 2021 Feb; 42(1): 127-144.
26. Yung M. T.: Multimodal neurocritical monitoring. Biomed J., 2020, Jun; 43(3):
27. 226–230.
28. Foreman B., Lisak I. A., Kamireddi A., Moberg D., Rosenthal E.S.: Challenges and Opportunities in Multimodal Monitoring and Data Analytics in Traumatic Brain Injury. Curr Neurol Neurosci Rep., 2021; 21(3): 6.

Zastosowanie nanotechnologii w endodoncji

Application of nanotechnology in endodontics

Kamila Łukaszuk[1], Bożena Antonowicz[2]*, Anna Zalewska[3], Łukasz Woźniak[2], Żaneta Anna Mierzejewska[4], Jan Borys[1]

[1]Klinika Chirurgii Szczękowej i Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[2]Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; antbo1@wp.pl (autor korespondencyjny)
[3]Zakład Stomatologii Zachowawczej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
[4]Insytut Inżynierii Biomedycznej, Politechnika Białostocka

Wporowadzenie

Nanotechnologia jest interdyscyplinarną dziedziną obejmującą różnorodne techniki i sposoby syntetyzowania i wytwarzania rozmaitych materiałów i struktur o wymiarach nanometrycznych, na poziomie molekularnym, czyli pojedynczych atomów i cząsteczek. Nanomateriały to związki rozdrobnione do wielkości od 1 do 100 nm (nanometrów), które charakteryzują się tym, że poniżej pewnych rozmiarów, efekty kwantowe znacząco wpływają na właściwości oraz zachowanie danych cząstek w porównaniu z materiałami wyjściowymi o budowie normalnej wielkości [1]. Nanotechnologia łączy w sobie wiele dziedzin nauki, takich jak: fizyka, chemia, biotechnologia, medycyna, informatyka, czy inżynieria. Obecnie podlega szybkiemu rozwojowi, stając się potężnym narzędziem w różnych gałęziach medycyny, m.in. ortopedii, chirurgii i stomatologii [2].

Metody nanotechnologiczne wykorzystywane są w wielu procedurach stomatologii zachowawczej. Służą między innymi do odbudowy tkanek twardych zęba, ochrony miazgi przez szkodliwymi czynnikami zewnętrznymi oraz w leczeniu endodontycznym. Ze względu na ograniczone możliwości regenera-

cji tkanek twardych zęba po ich utracie, na skutek różnych procesów patologicznych, najkorzystniejszym sposobem jest ich odbudowa z użyciem jak najbardziej kompatybilnych i wytrzymałych materiałów odtwórczych. Nanotechnologia stwarza możliwości nie tylko odtworzenia utraconych tkanek twardych zęba, ale również pozwala na zastosowanie materiałów jak najbardziej biokompatybilnych z tkankami żywego organizmu. Osiągnięcia nanotechnologiczne umożliwiają odbudowę utraconych tkanek nanomateriałami o dobrych właściwościach mechanicznych i biologicznych [3].

Tak, jak wspomnieliśmy materiały oparte na nanotechnologii wykorzystywane są także w endodoncji. Używane są one zarówno do przykrycia miazgi zęba, jak i wypełniania kanałów korzeniowych. W leczeniu endodontycznym zębów z chorobowo zmienioną miazgą, które ma na celu zarówno zapobieganie, jak i terapię okołowierzchołkowego zapalenia przyzębia, konieczne jest szczelne wypełnienie kanałów korzeniowych. Zapobiega to szerzeniu się zakażenia do okolicy przywierzchołkowej. Kanały zębów powinny być trójwymiarowo wypełnione materiałami biokompatybilnymi. Te właściwości posiadają nanomateriały takie jak nanohydroksyapatyt i bioszkło [2].

Nanohydroksyapatyt

Hydroksyapatyt (HA) pod postacią fosforanu wapnia jest substancją występującą naturalnie w organizmie ludzkim. Jest to główny składnik budulcowy szkliwa i zębiny, będących podstawowymi elementami zębów oraz kości [4]. Z uwagi na jego naturalny charakter i biokompatybilne właściwości może on być wykorzystywany również jako nośnik leków do tkanki kostnej, np. w celu leczenia stanów zapalnych [5].

Ze względu na pochodzenie HA można wyróżnić jego trzy rodzaje, tj.: mineralogiczny, biologiczny i syntetyczny. Apatyty mineralogiczne występują między innymi w przyrodzie jako składniki skał metamorficznych i osadowych. Apatyty biologiczne występują w kościach, zębach i w tkankach patologicznie zwapniałych, takich jak np. kamienie nerkowe, czy migdałkowe. Syntetyczny hydroksyapatyt, czyli nanohydroksyapatyt (nHA), można uzyskać poprzez syntezę związków chemicznych. Posiada on skład chemiczny i strukturę krystaliczną zbliżoną do mineralnego składnika kości [6]. Nanohydroksyapatyt posiada właściwości biozgodne z tkankami ludzkimi dlatego stosowany jest w implantologii, stomatologii zachowawczej, profilaktyce stomatologicznej oraz endodoncji. Jego właściwości biologiczne, tj. głównie biokompatybilność [7], niewytwarzanie warstwy kontaktowej martwicy miazgi i niewielkie reakcje zapalne miazgi lub ich brak po zastosowaniu tego preparatu [8], odtwarzanie zębiny [9], zdolność zamykania perforacji zębów [10], pobudzanie gojenia kości [11], decydują o tym, że nieustannie prowadzone są badania i tworzone nowe materiały endodontyczne posiadające w składzie nHA, które są wykorzystywane głównie do biologicznego leczenia miazgi w przykryciu bezpośrednim i pośrednim lub jako uszczelniacze do wypełnień kanałów korzeniowych.

Zastosowanie nanohydroksyapatytu do przykrycia miazgi

Do biologicznych metod leczenia chorób miazgi należy przykrycie pośrednie i bezpośrednie miazgi. Celem tych procedur jest utrzymanie żywej miazgi w części lub w całości. Żywa miazga stanowi bowiem najlepszą barierę ochronną przez powikłaniami miejscowymi i ogólnymi wynikającymi z obecności w ustroju martwej tkanki. W następstwie usunięcia bodźców patogennych i zastosowania preparatów odontotropowych dochodzi do wytworzenia zębiny obronnej. [12]

Aktualnie do przykrycia miazgi stosowanych jest wiele materiałów, jednak nie zawsze spełniają one oczekiwania klinicystów [13]. Dlatego w ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień na temat możliwości zastosowania systemów wiążących używanych w preparatach do bezpośredniego przykrycia miazgi. Do żywic adhezyjnych eksperymentalnie dodawany jest nHA. Dostępne badania wskazują na dobre wyniki przykrycia miazgi takimi preparatami. W sąsiedztwie zaaplikowanego nHA nie obserwowano warstwy martwicy, odnotowano natomiast mniejszy stopień podrażnienia miazgi w porównaniu do innych materiałów [8]. Co ciekawe nHA pobudza odkładanie większych pokładów zębiny reparacyjnej [7,14] w porównaniu do materiału z wodorotlenku wapnia. Stwierdzono, że dodatek nHA w ilości 10% do żywic adhezyjnych wywołuje dobrą odpowiedź miazgi, w postaci dużej ilości odłożonej zębiny naprawczej i najkrótszego okresu gojenia w porównaniu do materiału z wodorotlenku wapnia. Inne badania wykazały, że dodanie nanohydroksyapatytu nawet w ilości 5 % wywołuje także niemal takie same zjawiska, toteż takie stężenie nHA wydaje się również być wystarczające [7]. W badaniu Okamoto i wsp. użyteczność nowo zsyntetyzowanego nanohydroksyapatytu w przykryciu bezpośrednim miazgi w zębach szczurów porównywano z Calvitalem (materiał na bazie wodorotlenku wapnia) oraz formokrezolem [8]. Po zastosowaniu nanohydrokysapatytu w porównaniu z innymi preparatami zauważono znacznie mniejszy poziomo podrażnienia miazgi zęba po kontakcie z materiałem, co miało prawdopodobnie związek z pH w miejscu zastosowanego związku, które utrzymywało się na poziomie zbliżonym do obojętnego [15]. Calvital o pH=12 wykazał wysoki poziom drażnienia miazgi. Ponadto nHA powodował znacznie wcześniejsze ustępowanie lokalnego stanu zapalnego oraz wykazywał brak warstwy martwicy po jego zastosowaniu. Kiba i wsp. oceniali skuteczność polifazowego fosforanu wapnia w bezpośrednim przykryciu miazgi szczurów [9]. Do badania wykorzystano bloczki utworzone przez wyżarzanie surowego nanohydroksyapatytu, które posiadały dwie różne powierzchnie (ściany) hydroksyapatytowe. Jedną z rozpuszczalnego fosforanu wapnia, a drugą zawierającą nierozpuszczalny nanohydroksyapatyt, dodatkowo

w połączeniu z żywicą wiążącą, która została nałożona po wytrawieniu tej powierzchni. Bloczki złożone w całości z nanohydroksyapatytu lub bloczki z polifazowym fosforanem wapnia (Poly-CaP), odpowiednią stroną zakładano na miazgę zębów szczurów i po dwóch oraz po czterech tygodniach obserwowano: tworzenie mostu zębinowego, stopień zapalenia miazgi oraz łączenie nanohydroksyapatytu z żywicami adhezyjnymi. Badania wykazały korzystniejsze wyniki leczenia w przypadku zastosowania bloczków z Poly-CaP w porównaniu z nHA. Po 4 tygodniach szybkość tworzenia całkowitych mostów zębinowych była szybsza przy powierzchni Poly-CaP, niż w zębach z bloczkami tylko z nHA, gdzie wytworzyły się jedynie częściowe mosty zębinowe. Ponadto dla nHA zaobserwowano umiarkowane i ciężkie zapalenia miazgi, a przy użyciu Poly-CaP jedynie zapalenie w stopniu łagodnym. W aspekcie łączenia preparatów z żywicami adhezyjnymi zaobserwowano korzystne zjawisko silnego połączenia nHA oraz żywic we wszystkich badanych próbkach. Tworzyły się wiązania jonowe pomiędzy jonami wapnia z nanohydroksyapatytu, a monomerami zawartymi w żywicach adhezyjnych. Stwierdzono, że zjawisko to może mieć istotne znaczenie dla zwiększenia wytrzymałości założonych wypełnień stomatologicznych poprzez tworzenie mocnego chemicznego połączenia żywic z tkankami zęba [16].

Nanohydroksyapatytowe materiały uszczelniające

Obecnie nanohydroksyapatyt jest dodawany także do uszczelniaczy służących do wypełniania kanałów korzeniowych [17]. Opisywane są badania potwierdzające szczelność nHA w materiałach służących jako wypełnienia endodontyczne. Markovic i wsp. badali cytotoksyczność biomateriałów na bazie fosforanów wapnia: zsyntetyzowanego laboratoryjnie – nanohydroksyapatytu (CHA) oraz dwóch dostępnych na rynku – Apatite Root Sealer Type I and II

(Sankin Industry, Japan) [15]. Wykazano dobrą odpowiedź i tolerancję biologiczną komórek w próbkach z czystymi materiałami – CHA i Apatite Root Sealer Type I, natomiast Apatite Root Sealer Type II, prawdopodobnie ze względu na zawartość jodoformu w swoim składzie, wykazał średnią cytotoksyczność. Materiały na bazie nHA oprócz biokompatybilności odznaczają się również właściwościami uszczelniającymi porównywalnymi do innych materiałów dostępnych na rynku. Nanohydroksyapatyt zmieszany z żywicą epoksydową, wykazał wyższą szczelność niż preparaty na bazie tlenku cynku oraz wodorotlenku wapnia. Badania wykazały również szczelność wypełnienia kanałów korzeniowych materiałem zawierającym nHA jak i materiałów na bazie żywic epoksydowych na zbliżonym poziomie[18].

Na szczególną uwagę, ze względu na bardzo obiecujące wyniki badań, zasługuje nowy materiał uszczelniający - BioAggregate, zawierający w swoim składzie hydroksyapatyt [19]. Istotną cechą tego preparatu jest bardzo wysoka szczelność wypełnień i biokompatybilność znacznie lepsza w porównaniu z innymi dostępnymi materiałami [20].

Bioszkło

Obecnie opisywane jest wykorzystanie materiałów stomatologicznych, będących połączeniem hydroksyapatytu i bioaktywnego szkła (BG-HA) [20]. Bioszkło (BG-bioglass) zostało po raz pierwszy opracowane przez Hencha i współpracowników w 1960 roku. Składa się ono głównie z dwutlenku krzemu, tlenku sodu, tlenku wapnia oraz pięciotlenku fosforu. Zapoczątkowało ono erę nowych tworzyw biologicznych, których wspólną cech jest wytwarzanie, w kontakcie z żywą tkanką, warstwy podobnej do hydroksyapatytu. BG może wiązać się zarówno z tkankami twardymi, jak i miękkimi, co daje przewagę nad hydroksyapatytem syntetycznym. Ze względu na dobre wiązanie z kością oraz tkankami twardymi zęba bioszkło ma szerokie zastosowanie w stomatologii. Uwalnia

ono do otaczającego środowiska jony takie jak sód, fosforany, wapń i krzem. W szczególności krzem odgrywa kluczową rolę jako substancja bioaktywna. Po uwolnieniu jonów krzemu tworzy silanole, które spontanicznie polimeryzują, tworząc warstwę żelu krzemionkowego będącą zarodkiem do kościotworzenia. W przypadku kontaktu bioszkła ze środowiskiem wodnym dochodzi do powstania na jego powierzchni warstwy hydroksyapatytu [21]. Osteoblasty wytwarzając nową kość w środowisku bogatym w krzemionkę umożliwiają wiązanie się bioszkła z kością zarówno poprzez tworzenie się kościopodobnych warstw hydroksyapatytów jak również wchodząc w interakcje z kolagenem. Proces rozpuszczania się bioszkła w ciągu 48 godzin aktywuje geny kontrolujące osteogenezę i produkcję czynników wzrostu, pozwalając na produkcję tkanki kostnej, bardzo zbliżonej budową do naturalnie występującej w organizmie [22]. Dodatkowo bioszkło stymuluje komórki kostne do regeneracji i samonaprawy, przyspieszając tym samym szybkość gojenia się kości. Stosowane jest w remineralizacji wczesnych zmian próchnicowych i leczeniu nadmiernej wrażliwości zębiny. Zauważono również, że produkty na bazie szkła bioaktywnego pobudzają angiogenezę. Wykorzystuje się je także do pobudzania gojenia się ran tkanek miękkich oraz regeneracji nerwów obwodowych. Bioszkło, w zależności od przeznaczenia, jest dostępne w różnych postaciach: rozdrobnione, sproszkowane lub granulowane [21]. Liczne zastosowania bioszkła wskazują, że może być ono aplikowane zarówno na tkanki twarde zęba, jakimi są zębina i cement jak również na tkanki miękkie, takie jak miazga czy ozębna [22].

Pokrycie miazgi zęba z użyciem bioszkła

Bezpośrednie pokrycie miazgi jest ważną procedurą pozwalającą zachować żywotność miazgi zęba. Preparat pokrywający miazgę musi być biokompatybilny oraz posiadać zdolność do indukowania powstawania mostu zębinowego chroniącego miazgę. Szkło bioaktywne może być użyte do tego zabiegu.

Charakteryzuje się ponadto właściwościami antybakteryjnymi, indukuje proliferację, różnicowanie i mineralizację komórek miazgi zębów ludzkich. W badaniach doświadczalnych zauważono tworzenie się tkanki przypominającej zębinę po założeniu BG na kikuty miazgi zębów myszy. W kolejnych badaniach przeprowadzonych na pierwszych zębach trzonowych szczurów, po mechanicznym odsłonięciu miazgi, do bezpośredniego pokrycia miazgi użyto materiału z BG. Po 4 tygodniach od aplikacji preparatu doszło do wytworzenia cienkiego mostu zębinowego a w sąsiedztwie biomateriału nie stwierdzono miejscowego stanu zapalnego lub tylko jego niewielkie nasilenie [23]. Badania wykazały, że jony uwalniane przez cząsteczki BG nie hamują wzrostu ludzkich komórek macierzystych miazgi zębowej oraz wykazują dużą gęstość tworzenia zmineralizowanych punktów, powodując powstanie grubego i gęstego mostu zębinowego [24, 25].

Zastosowanie bioszkła w preparatach uszczelniających kanały korzeniowe

Obecnie szkło bioaktywne jest dodawane do uszczelniaczy endodontycznych. W badaniach in vitro próbki materiału z dodatkiem bioszkła utwardzano w symulowanym płynie ustrojowym i obserwowano stopniowy spadek jego pH, który stabilizował się na poziomie około pH = 10. Wykazano, że ta wartość pH jest optymalna do tworzenia hydroksyapatytów na powierzchni bioszkła [26]. Do bioszkła dodawane jest również srebro. Dzięki zasadowemu odczynowi materiału i dodatkowi srebra uzyskiwane są preparaty o właściwościach przeciwbakteryjnych. Okazują się one skuteczne w zwalczaniu bakterii występujących w jamie ustnej, takich jak E. coli, P. aeruginosa S. sanguinis, A. viscosus oraz S. mutans, odpowiedzialnych za rozwój próchnicy i chorób przyzębia [22].

Istotnym wymogiem w odniesieniu do materiałów uszczelniających kanały korzeniowe jest ich biokompatybilność, ze względu na bezpośredni kontakt

z tkankami twardymi zęba jak i miękkimi okolicy okołowierzchołkowej. W większości badań biokompatybilność materiałów ocenia się na podstawie testów cytologicznych. Analizowano to również w badaniach in vivo po zabiegu usunięcia miazgi koronowej i korzeniowej w zębach szczurów. Po wypełnieniu kanałów korzeni zębów preparatami bioszkła nie dochodziło do hamowania procesu gojenia się tkanek w okolicy okołowierzchołkowej, a nawet pobudzało to regenerację tkanek. Badania te potwierdziły znaczącą biokompatybilność tego materiału [26].

W badaniach in vitro z wykorzystaniem mysich oraz ludzkich osteoblastów wykazano, proliferację i migrację komórek kościotwórczych w bezpośrednim kontakcie z bioszkłem. Badania te nie potwierdziły cech cytotoksyczności tego materiału [26].

Podsumowanie

Nanotechnologia jest coraz szerzej wykorzystywana w stomatologii zachowawczej, a szczególnie w endodoncji. Użycie preparatów nanohydroksyapatytu i bioszkła w zabiegach przykrycia miazgi oraz uszczelnianiu kanałów korzeniowych oraz innych procedurach stomatologicznych potwierdza ich biokombatybilność oraz wartości regeneracyjne zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i klinicznych. Zastosowanie tych materiałów poszerza możliwości terapeutyczne wielu procesów patologicznych zębów i przyzębia. Jednak wykorzystanie preparatów i metod nanotechnologicznych nadal wymaga badań i długofalowych obserwacji zarówno w celu dokładnej oceny ich wartości terapeutycznych, jak i możliwości wystąpienia powikłań.

Piśmiennictwo

1. Akbarianrad N., Mohammadian F., Nazari M. A., Nobar B. R.: Applications of nanotechnology in endodontic: A Review. Nanomed. j. 2018, 5, 3, 121-126.
2. Akbarianrad N., Mohammadian F., Nazari M. A., Nobar B. R.: Applications of nanotechnology in endodontic: A Review. Nanomed. J., 2018, 5, 3, 121-126.
3. Alkahtani R. N.: The implications and applications of nanotechnology in dentistry: A review. The Saudi Dental Journal, 2018, 30, 2, 107-116.
4. Ahmad Ramli R., Adnan R., Abu Bakar M.: Synthesis and Characterisation of Pure Nanoporous Hydroxyapatite. Journal of Physical Science, 2011, 22, 1, 25-37.
5. Kishen A.: Nanotechnology in endodontics. Cham, Switzerland, Springer, 2016, 24-29.
6. Kula Z. M., Jakubowski W., Śmielak B., Szymanowski H.: Ocena połączenia materiałów kompozytowych zawierających hydroksyapatyt z twardymi tkankami zęba. Protet Stomatol, 2020, 70, 3, 274-280.
7. Kato C., Suzuki M., Shinkai K., Katoh Y.: Histopathological and immunohistochemical study on the effects of a direct pulp capping experimentally developed adhesive resin system containing reparative dentin-promoting agents. Dental Materials Journal, 2011, 30, 5, 583-597.
8. Okamoto H., Arai K., Matsune K., Hirukawa S., Matsunaga S., Kiba H., Kuboyama N., Nishiyama N., Nemoto K., Maeda T.: The usefulness of new hydroxyapatite as a pulp capping agent in rat molars. International Journal of Oral-Medical Sciences, 2006, 5, 1, 50-56.
9. Kiba W., Imazato S., Takahashi Y., Yoshioka S., Ebisu S., Nakano T.: Efficacy of polyphasic calcium phosphates as a direct pulp capping material. Journal of Dentistry, 2010, 38, 10, 828-837.
10. George S., Shivanna V., Dhanyakumar N. M.: Alcium Phosphate Cement A New Saviour for Furcation Perforation – An In-Vitro Study. Endodontoogy, 2006, 18,1, 7-11.
11. Mistry S., Kundu D., Datta S., Basu D.: Effects of bioactive glass, hydroxyapatite and bioactive glass – Hydroxyapatite composite graft particles in the treatment of infrabony defects. Journal of Indian Society of Periodontology, 2012, 16, 2, 241-246.
12. Arabska-Przedpełska B., Pawlicka H.: Współczesna endodoncja w pratyce. Bestom DENTO.net.pl, Łódź 2012, 312-316.
13. Islam I., Chng H. K., Yap A. U. J.: Comparsion of the Physical and Mechanical Properties of MTA and Portland Cement. Journal of endodontics, 2006, 32, 3, 193-197.
14. Katoh Y., Suzuki M., Kato Ch., Shinkai K., Ogawa M., Yamauchi J.: Observation of calcium phosphate powder mixed with an adhesive monomer experimentally developed for direct pulp capping as a bonding agent. Dental materials journal, 2010, 29, 1, 15-24.
15. Marković D., Živojinović V., Koković V., Jokanović V.: Hydroxyapatite as a root canal system filling material: cytotoxicity testing. Materials Science Forum, 2004, 453, 555-560.
16. Obersztyn I. Wybrane preparaty stosowane w biologicznym leczeniu miazgi zęba. Twój Przegląd Stomatologiczny, 2013, 3, 28-32.
17. Narmatha V. J., Thakur S.: An in-vivo comparative study of the efficacy of Propolis, nano-hydroxyapatite and potassium nitrate-containingdesensitizing agents. RRJDS, 2014, 2, 2, 113-118.
18. Witjaksono W., Naing L., Mulyawati E., Samsudin A. R., Oo M. M. T.: Sealing ability of hydroxyapatite as a root canal sealer: in vitro study. Dent J., 2007, 40, 101-105.
19. Surya Raghavendra S., Jadhav G. R., Gathani K. M., Kotadia P.: Bioceramics in endodontics-a review. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry, 2017, 51, 3, 128-137.
20. Malarvizhi D., Kavitha M., Karthick M., Loganathan S. C.: Evaluation of biocompatibility of bioactive glass-hydroxyapatite and mineral trioxide aggregate-an in vitro study. Middle-East Journal of Scientific Research, 2014, 21, 1, 103-106.
21. Kishen A.: Nanotechnology in endodontics. Cham, Switzerland, Springer, 2016, 10-12.
22. Gaweł-Maciejewska A., Zielińska R., Bołtacz-Rzepkowska E. (2019). Zastosowanie bioszkła. Dostępne na: https://podyplomie.pl/stomatologia/32602,zastosowanie-bioszkla. Data dostępu: 10.09.2023
23. Long Y., Liu S., Zhu L., Liang Q., Chen X., Dong Y.: Evaluation of pulp response to novel bioactive glass pulp capping materials. Journal of endodontics, 2017, 43, 10, 1647-1650.
24. Skallevold H. E., Rokaya D., Khurshid Z., Zafar M. S.: Bioactive glass applcations in dentistry. International journal of molecular sciences, 2019, 20, 23, 5960.
25. Hanada K., Morotomi T., Washio A., Yada N., Matsuo K., Teshima H., Yokota K., Kitamura Ch.: In vitro and in vivo effects of a novel bioactive glass-based cement used as a direct pulp capping

agen. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2019, 107, 1, 161-168.
26. Washio A., Morotomi T., Yoshii S., Kitamura C.: Bioactuve glass-based endodontic sealer as a promising root canal filling material without semisolid core materials. Materilas, 2019, 12, 23, 3967.

Techniki podniesienia dna zatoki szczękowej we współczesnym leczeniu implantoprotetycznym

Maxillary sinus lift elevation technics in modern implantoprostetic treatment

Łukasz Woźniak[1], Bożena Antonowicz[1]*, Kamila Łukaszuk[2], Bartłomiej Rusztyn[2], Mateusz Krajewski[2], Jan Borys[2]

[1]Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; antbo1@wp.pl (autor korespondencyjny)
[2] Klinika Chirurgii Szczękowej i Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wprowadzenie

Od czasu odkrycia zjawiska osteointegracji po wszczepieniu pierwszego implantu zębowego przez profesora Ingmara Branemarka w 1965 roku, uzupełnienia implantoprotetyczne stały się obecnie powszechną i przewidywalną formą leczenia u pacjentów z brakami pojedynczych lub kilku zębów. Jak wynika z przeprowadzonych badań procedury te wykonywane są z powodzeniem w około 95% przypadków [1]. Niektóre zabiegi implantacyjne niestety obarczone są możliwością wystąpienia powikłań i niepowodzeń, ponieważ różne okolice szczęki i żuchwy charakteryzują się zróżnicowanym stopniem trudności przeprowadzenia implantacji. Szczególnie tylne części szczęk są trudnym regionem do wszczepiania implantów ze względu na braki ilościowe i jakościowe kości w tym obszarze [2]. Może to być spowodowane przebudową i utratą podłoża kostnego z powodu chorób przyzębia, z zanikiem pionowym i poziomym tkanki kostnej. Braki kostne mogą być również skutkiem urazów tej okolicy oraz traumatycznych ekstrakcji. Z badań klinicznych wynika, że miejscowo, po ekstrakcjach zębów następuje znaczna utrata masy kostnej w ciągu 1 roku od ekstrakcji, przy czym maksymalny zanik obserwowany jest w ciągu pierwszych 3 miesięcy po ekstrakcji, następnie jego tempo zmniejsza się, ale trwa przewlekle

przez całe życie [2]. Utrata zębów skutkuje również brakiem sił okluzyjnych, oddziaływujących na kość, które w fizjologicznych warunkach aktywują ją do procesu ustawicznej przebudowy, co dodatkowo wpływa na zanik tkanki kostnej [3]. Ponadto wzrost aktywności osteoklastów okostnej w dnie zatok szczękowych po ekstrakcji może prowadzić do powiększenia światła zatok przez obniżenie zachyłków zębodołowych [4].

Na pneumatyzację zatok szczękowych i redukcję otaczającej kości może wpływać również konstytucjonalny kształt części twarzowej czaszki, przebyte operacje zatok w przeszłości, ciśnienie w zatokach i gęstość kostna ich ścian (IV10). Istotny jest również stan błony śluzowej wyściełającej jamę nosa i poszczególne zatoki oboczne, a także czynniki ogólne, takie jak poziom hormonu wzrostu i cechy dziedziczne [5].

Wydaje się, że rozwiązaniem problemów implantacji w tym umiejscowieniu mogłoby być zastosowanie krótkich implantów dostosowanych do odpowiednich, zmniejszonych wymiarów długości i szerokości wyrostków zębodołowych szczęk. Jednak jak wykazały liczne badania ten region nie nadaje się do ich wszczepiania ze względu na niską mineralizację kostną i dlatego zaleca się stosowanie implantów o długości powyżej 10 mm [6,7]. W takich przypadkach należy przed wszczepieniem implantów odbudować bazę kostną.

Jednym z takich zabiegów jest procedura podniesienia dna zatoki szczękowej (sinus lift), wykonywana w celu augmentacji tkanek twardych szczęk [8]. Przez wielu autorów opisywany jest ona jako przewidywalna i prosta metoda, skuteczna prawie w 100%, z uwzględnieniem odpowiedniej objętości kości. Jednak biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia pozabiegowego obrzęku tkanek, krwiaka, bólu, uszkodzenia struktur sąsiadujących z miejscem operowanym, zakażenie augmentatu, bądź spłycenie przedsionka jamy ustnej, staje się on skomplikowaną i precyzyjną techniką chirurgiczną [8].

Przed wykonaniem zabiegu podniesienia dna zatoki szczękowej wymagana jest diagnostyka radiologiczna, wykonanie tomografii komputerowej, we

ścisłej współpracy z laryngologami, w celu dokładnej oceny stanu błony śluzowej nosa i drożności anatomicznych ujść z zatok szczękowych. Szczególnie ważne jest określenie drożności kompleksu przewodowo-ujściowego zatok i połączenia z nosem w celu zminimalizowania możliwości wystąpienia zakażeń bakteriami tlenowymi i beztlenowymi [8].

Kwestią sporną nadal jest sposób wypełnienia przestrzeni powstałej po uniesieniu błony Schneidera, wyściełającej zatoki szczękowe i rodzaj zastosowanego materiału, w celu uzyskania jak najlepszej ilościowo i jakościowo kości, w której umieszczone zostaną implanty. Jak wynika z przeprowadzonych badań, początkowo do augmentacji zatoki szczękowej, wykorzystywano kość autogenną, ale ze względu na wysoki wskaźnik resorpcji materiału i pooperacyjnych powikłań zapalnych zastąpiono ją innymi substytutami kości, takimi jak alloprzeszczep, ksenoprzeszczep i alloplast [9]. W piśmiennictwie opisywane są również metody, w których nie umieszczano żadnego materiału (graftu) pod błoną śluzową zatoki szczękowej (błona Schneidera), a spontaniczne tworzenie tkanki kostnej w miejscu operowanym tłumaczono zjawiskiem określanym, jako „regeneracja kości prowadzona okostną". Po raz pierwszy zostało to opisane przez Lundgrena. W tej metodzie, bez użycia biomateriałów, błona zatoki była unoszona i utrzymywana na wierzchołkach implantów lub poprzez jej ufiksowanie szwami, tworząc przestrzeń, która później wypełniała się skrzepem krwi i następnie była skolonizowana przez osteoblasty z sąsiadujących ścian kostnych zatoki szczękowej [10].

Obecnie, w związku z coraz powszechniejszym wykonywaniem podniesienia dna zatoki szczękowej, dłuższymi obserwacjami i możliwością oceny poszczególnych modyfikacji zabiegów, pod kątem ich rozległości, stopnia technicznej trudności wykonania, liczby powikłań pozabiegowych, nieustannie poszukuje się nowych, prostszych i mniej inwazyjnych metod przeprowadzenia tego typu procedur [11].

Techniki podniesienia dna zatoki szczękowej

I. Techniki z dostępu zewnętrznego - otwarte:

1. Technika otwarta z dojścia od strony przedsionka jamy ustnej

Według wielu autorów najczęściej stosowaną, najbardziej przewidywalną i klasyczną metodą podniesienia dna zatoki szczękowej jest metoda otwarta z dojścia od przedsionka jamy ustnej. Istotą zabiegu jest wykonanie okienka kostnego w ścianie bocznej zatoki szczękowej po odwarstwieniu płata śluzówkowo-okostnowego, delikatne uniesienie błony Schneidera oraz wprowadzenie materiału kościozastępczego w utworzoną przestrzeń.

Technika bezpośrednia została po raz pierwszy wprowadzona przez Tatuma w 1977 roku, a następnie Boyne i James w 1980 roku zaproponowali i opisali konwencjonalną procedurę augmentacji zatoki, którą poprzedza bezpośrednia wizualizacja i manipulacja błoną Schneidera poprzez osteotomię okienka bocznego od strony przedsionkowej [12].

Zabieg należy wykonywać bardzo ostrożnie, ze zwróceniem szczególnej uwagi na każdy jego etap. Podczas nacinania i preparacji płata śluzówkowo-okostnowego należy uważać na mięśnie unoszące kąciki ust oraz gałązki drugiej gałęzi nerwu trójdzielnego tak, aby nie doszło do ich przecięcia i uszkodzenia. Płat powinien być zaprojektowany w taki sposób, aby nie wykonywać drugiego cięcia uwalniającego, co mogłoby ograniczyć jego ukrwienie podczas gojenia. Przy wykonywaniu okna bocznego, a następnie w trakcie mobilizacji błony Schneidera należy uważać na korzenie zębów sąsiadujących z oknem oraz na pęczki naczyniowo-nerwowe przy zębach sąsiednich, ponieważ biegną one w ścianie policzkowej zatoki. Powinno się bardzo delikatnie odpreparowywać błonę śluzową zatoki szczękowej, tak aby nie doszło do jej perforacji. Augmentując zatokę należy uważać, żeby nie przekroczyć 1/3 wysokości od zachyłka

zębodołowego do rozworu szczękowego. Podczas zakładania materiału zwraca się uwagę na jego równomierne układanie, aby zapobiec wystąpieniu „czarnych dziur” w augmentacie. Przed szyciem płata należy unikać podcinania okostnej, żeby nie powodować nadmiernego krwawienia pod zszytą raną, co ograniczyłoby możliwość powstania krwiaka i obrzęku pozabiegowego. Należy również zapobiegać spłyceniu przedsionka jamy ustnej [8].

Ryc.1. Technika otwarta podniesienia dna zatoki szczękowej z dojścia od strony przedsionka jamy ustnej.

2. Technika otwarta z dojścia od strony podniebienia

Jedną z alternatywnych metod podniesienia dna zatoki szczękowej jest wykonanie dostępu od strony podniebienia, zwane SLoP (Sinus Lift on Palatal) lub WOLPE (Window Osteotomy for Lateral Palatal sinus Elevation). Pierwszy opis dostępu podniebiennego, autorstwa Ole Jensena i wsp., pochodzi z 1992. Tą metodą wykonany został wtedy zabieg augmentacji dna zatoki szczękowej oraz dna jamy nosa [13].

W piśmiennictwie istnieje opinia, iż metoda ta ma więcej zalet dla pacjenta i więcej wad dla lekarza. Określa się ją jako alternatywną, trudną, dedykowaną wykwalifikowanym lekarzom, potrafiącym dobrze wykonać zabieg, ale także

umieć postępować z powikłaniami pozabiegowymi, lekarzom, którzy szukają rozwiązań najbliższych oczekiwaniom pacjentów [8].

Metodę tą wybiera się m.in w sytuacji, kiedy ściana podniebienna jest cieńsza niż przedsionkowa oraz na wyraźne życzenie pacjenta, który obawia się wystąpienia obrzęku policzka czy podbiegnięć krwawych w obrębie twarzy. Obrzęk od strony przedsionkowej spowodowany jest zwykle przekroczeniem linii mukogingiwalnej lub z powodu naruszenia przyczepów mięśnia policzkowego, krwawieniem, bądź zamknięciem pęcherzyków powietrza pod płatem po zeszyciu rany oraz jako reakcja na membranę kolagenową założoną celem zamknięcia okna osteotomijnego. Sinus lift od strony podniebiennej nigdy nie prowadzi do spłycenia przedsionka. Można tu również stosować uzupełnienie protetyczne pacjenta jako pozabiegowy opatrunek uciskowy bez obawy otarcia błony śluzowej, ponieważ nie występuje obrzęk w odróżnieniu od sytuacji, kiedy wykorzystywany jest dostęp przedsionkowy [8]. Ze względu na sposób leczenia i rodzaj dostępu chirurgicznego, nie obserwuje się też krwiaków, czy zmniejszenia strefy dziąsła zbitego. Inni autorzy jako zalety tej metody podają również brak konieczności stosowania haka chirurgicznego czy też retraktora policzka w celu odsłonięcia pola operacyjnego. Nie ma też konieczności podcięcia okostnej w celu zszycia płata śluzówkowo-okostnowego bez napięcia tkanek miękkich [11, 14].

Metoda podniesienia dna zatoki szczękowej z dostępu od strony podniebienia jest trudna technicznie. Wymusza niewygodną pozycję chirurga oraz dodatkowe oświetlenie czołowe. Należy tak planować zabieg, aby nie uszkodzić tętnicy podniebiennej większej lub przysiecznej, kierując cięcie odciążające na wysokości kła i pierwszego przedtrzonowca. Na rynku narzędzi brak jest instrumentarium chirurgicznego dostosowanego do tej metody. Operując od strony podniebienia, bardzo trudno jest też zaopatrzyć perforację błony śluzowej zatoki, a przy jej całkowitym rozerwaniu należy odstąpić od zabiegu i odczekać trzy miesiące do powtórnej operacji. Poważnym, hipotetycznym powikłaniem jest wystąpienie przetoki podniebienno-zatokowej w przypadku perforacji płata

[8]. Wśród wad dostępu od strony podniebienia autorzy wymieniają również brak możliwości jednoczasowej sterowanej regeneracji w zakresie wertykalnym i horyzontalnym kości wyrostka zębodołowego szczęki [11, 14].

Nie należy zatem przedkładać tego sposobu operowania nad klasyczną metodę sinus lift od strony przedsionka [8]. Powinno się go stosować wyłącznie w sytuacjach, kiedy dostęp tradycyjny jest niemożliwy. Międzynarodowe i krajowe towarzystwa implantologiczne nie zalecają stosowania SLoP jako procedury z wyboru [11].

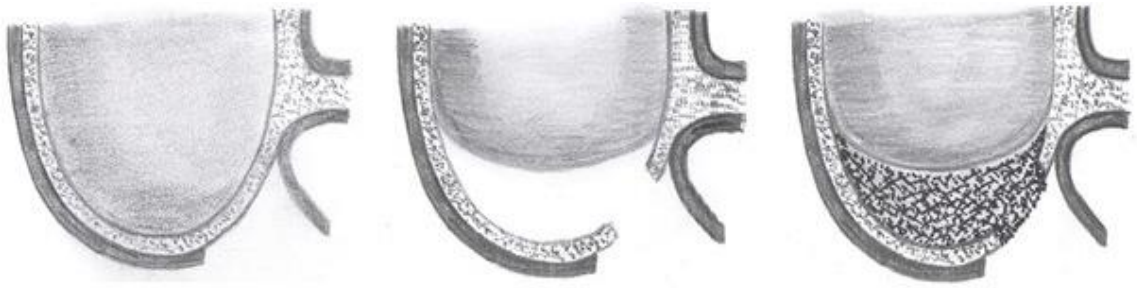
Do przeciwskazań zastosowania tej metody zalicza się, m.in.:

- stany zapalne (bakteryjne, wirusowe i grzybicze) górnych dróg oddechowych oraz złamania szczęk,
- szczególnie ścian zatok szczękowych, przebyte i obecne,
- obecność wykwitów, plam, owrzodzeń, stomatopatii protetycznych oraz innych patologii w obrębie błony śluzowej podniebienia,
- ograniczone możliwości diagnostyczne (brak możliwości wykonania tomografii komputerowej lub brak zgody pacjenta na wykonanie tego badania),
- brak możliwości pozabiegowej opieki nad pacjentem,
- jednoczesna, śródzabiegowa ekstrakcja zęba,
- wykonywanie sinus lift z natychmiastową implantacją,
- planowanie obszaru do podniesienia dna zatoki większego niż dwa sąsiadujące zęby,
- planowanie sinus lift z jednoczesną odbudową kostną strony przedsionkowej [12].

Stübinger i wsp. w wynikach swoich badań dotyczących podnoszenia dna zatoki szczękowej, w których porównywali dostęp od strony przedsionka i podniebienia nie opisują wystąpienia znaczących powikłań po zabiegu wykonywanym od strony podniebienia [14]. U żadnego z 32 pacjentów nie wystąpiło ostre

ani przewlekłe zapalenie zatok szczękowych. 25% pacjentów, u których wykonano zabieg z dostępu podniebiennego doznało średnio nasilonego krwawienia z odgałęzień tętnicy podniebiennej, które zaopatrzone zostało przy pomocy elektrokoagulacji, nie zanotowano natomiast przypadku uszkodzenia tętnicy podniebiennej większej. W 19% przypadków wystąpiła perforacja błony Schneidera [11, 14]. W okresie gojenia pooperacyjnego zaobserwowano dużo mniejszy obrzęk tkanek u pacjentów, u których podniesiono dno zatoki z dojścia podniebiennego, niż przedsionkowego. Nie zaobserwowano u nich powstawania krwiaków. U jednego pacjenta wystąpiły zaburzenia neurosensoryczne w obrębie podniebienia. Dwóch pacjentów zgłaszało krwawienie z nosa przez okres około 7 dni [11, 14].

W badaniu Jadacha, w ankiecie pozabiegowej pacjentów, u których przeprowadzony był sinus lift, pacjenci stwierdzili dużo większy komfort w trakcie zabiegu od strony przedsionkowej, ale dużo lepsze samopoczucie po zabiegu od strony podniebiennej [8].



Ryc.2. Technika otwarta podniesienia dna zatoki z dojścia od strony podniebienia.

II. Techniki z dostępu wewnętrznego - zamknięte:

W 1994 roku, Summers wprowadził osteotomijne uniesienie dna zatoki, które jest techniką minimalnie inwazyjną, umożliwiającą miejscowe jego podniesienie przez grzbiet wyrostka zębodołowego. Niektóre doniesienia informują jednak, że technika ta jest skuteczna tylko wtedy, gdy wysokość kości wyrostka zębodołowego przekracza 6 mm [15].

W metodach zamkniętych przeprowadzenia tego rodzaju procedur należy zwrócić uwagę na wywiad chorobowy dotyczący przebytych i aktualnych schorzeń zatok i przyczyn utraty zębów. Pozwala to zminimalizować ryzyko powikłań związanych z bliznowatymi zaciągnięciami i zrostami membrany Schneidera i zróżnicowaną grubością po przebytych chorobach związanymi z przerwaniem jej ciągłości [8].

Jako zalety tej metody podaje się głównie: minimalne cięcie, wykorzystanie dojścia do zatoki jako miejsca implantacji, mniejsze pozabiegowe dolegliwości bólowe, skrócenie czasu leczenia, zmniejszenie ilości zabiegów chirurgicznych poprzez możliwość jednoczasowej implantacji, co ogranicza koszty pacjenta.

Wspólną wadą technik zamkniętych jest brak bezpośredniego wglądu do stanu błony Schneidera podczas zabiegu, a wszelkie jej perforacje mogą ujawnić się dopiero w późniejszym czasie, kiedy dojdzie do zapalenia zatoki szczękowej.

1. Technika balonikowa

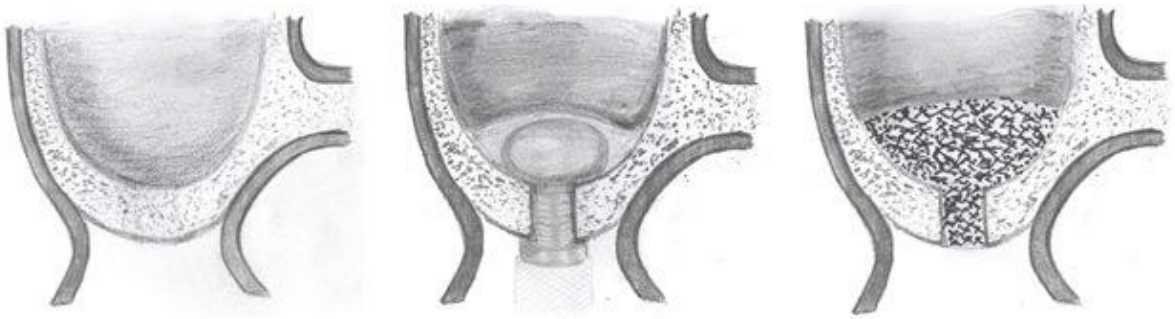
Technika ta została po raz pierwszy zastosowana w 2006 roku, kiedy to do uniesienia błony Schneidera użyto balonika wypełnionego solą fizjologiczną [16]. W piśmiennictwie opisywana jest jako metoda bezpieczna, niezawodna

i minimalnie inwazyjna. Zabieg można wykonać z jednoczesnym wszczepieniem implantu albo jedynie w celu przygotowania miejsca pod przyszłą, odroczoną implantację w zależności od obecności kości poniżej dna zatoki.

Technika zabiegu polega na wykonaniu pojedynczego cięcia na szczycie wyrostka zębodołowego szczęki oraz odpreparowaniu płata śluzówkowo-okostnowego takiego jak podczas klasycznej implantacji. Dostęp do zatoki uzyskuje się przez to nacięcie na szczycie wyrostka zębodołowego. W przypadku natychmiastowej implantacji wykorzystuje się nawiert loży implantu przez który umieszcza się balonik, stopniowo wypełniany solą fizjologiczną celem uniesienia błony Schneidera od podłoża kostnego. Po uniesieniu błony śluzowej w dnie zatoki, w uzyskanej przestrzeni aplikuje się materiał kościozastępczy. W przygotowanym obszarze można jednoczasowo umieścić implanty. Można też zakończyć zabieg, odczekać do czasu mineralizacji wprowadzonego materiału i dopiero wtedy wszczepić implanty.

Zaletą tej metody w porównaniu z metodami otwartymi sinus lift jest krótsze dostępowe cięcie, krótszy czas zabiegu i mniejsze powikłania pozabiegowe [17].

Potencjalnymi powikłaniami mogą być: perforacja membrany Schneidera (6,76% przypadków), utrata implantu, zakażenie wprowadzonego materiału, przetoka ustno-zatokowa, pęknięcie balona w wewnątrz zatoki, niewielkie krwawienie z nosa, obrzęk podoczodołowy [17].



Ryc.3. Technika balonikowa podnoszenia dna zatoki szczękowej.

2. Technika hydrauliczna sinus lift

Technika wykonania zabiegu jest podobna do metody balonikowej [18]. Po wykonaniu cięcia na wyrostku zębodołowym szczęki wytwarza się płat śluzówkowo-okostnowy. Kolejnymi wiertłami stopniowo nawierca się kość na szczycie wyrostka zębodołowego szczęki w celu dotarcia pod dno zatoki szczękowej. Następnie, ostrożnie dokonuje się osteotomii poprzez delikatne przepchnięcie kości dna zatoki w jej głąb. Kolejnym krokiem jest zastosowanie płynu w postaci 0,9% sterylnego roztworu soli fizjologicznej (NaCl), tłoczonego w głąb zatoki pod błonę Schneidera w celu jej odpreparowania od podłoża i uniesienia. Następnie wykonuje się augmentację przy użyciu materiału kościotwórczego i ewentualną instalację implantu.

Ta metoda jest również mniej inwazyjna i mniej czasochłonna oraz wiąże się z mniejszą liczbą powikłań pooperacyjnych w porównaniu z klasyczną metodą otwartą [18].

Ryc.4. Technika hydrauliczna sinus lift.

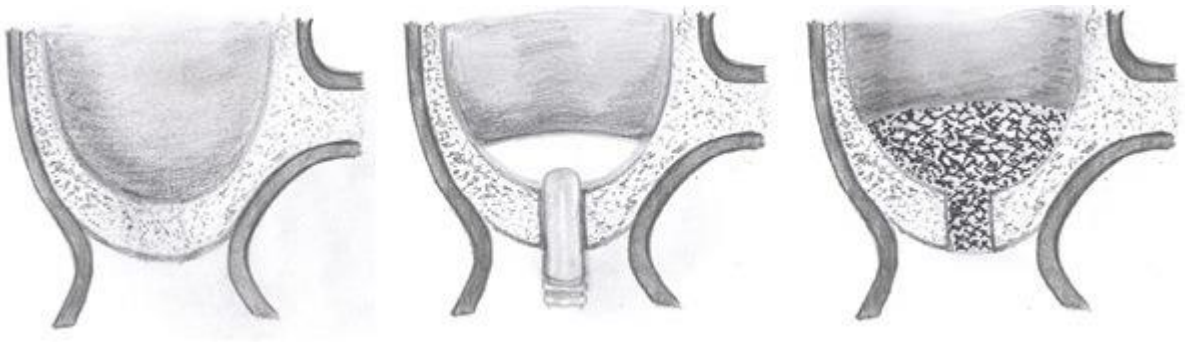
3. Technika osteotomijna

W 1994 roku Summers zaproponował technikę pozwalającą na uniesienie dna zatoki szczękowej z dostępu przez wyrostek zębodołowy szczęki za pomocą narzędzia zwanego osteotomem. Jest to metoda sinus lift, która może zostać połączona z natychmiastowym wszczepieniem implantu [19].

Jednym z początkowych ograniczeń tej techniki była minimalna wysokość kości w zakresie od 4 do 6 mm, potrzebna do osiągnięcia odpowiedniej stabilizacji pierwotnej implantu [20]. Z biegiem lat makroskopowa konstrukcja implantów dentystycznych ewoluowała, zmieniając ich kształt na stożkowy, z mniejszym rozstawem gwintów, a także tendencją do połączeń stożkowych. Dzięki tym zmianom w budowie implantów można osiągnąć ich większą stabilność pierwotną w obszarach niskiej dostępności kości, co z kolei pozwala na natychmiastowe zastosowanie wszczepów w trudniejszych warunkach kostnych.

W pierwszym etapie tej techniki należy wykonać płat śluzówkowo-okostnowy i przy pomocy wierteł dotrzeć pod dno zatoki szczękowej. Następnie za pomocą kolejnych coraz szerszych osteotomów, poprzez uderzenia młotkiem chirurgicznym w podstawę osteotomu, należy ostrożnie wyłamać dno zatoki szczękowej i unieść błonę Schneidera do oczekiwanej wysokości. Kolejnym etapem jest wypełnienie wytworzonej przestrzeni augmentatem. Jeżeli pozwalają na to warunki kostne możliwa jest również natychmiastowa implantacja.

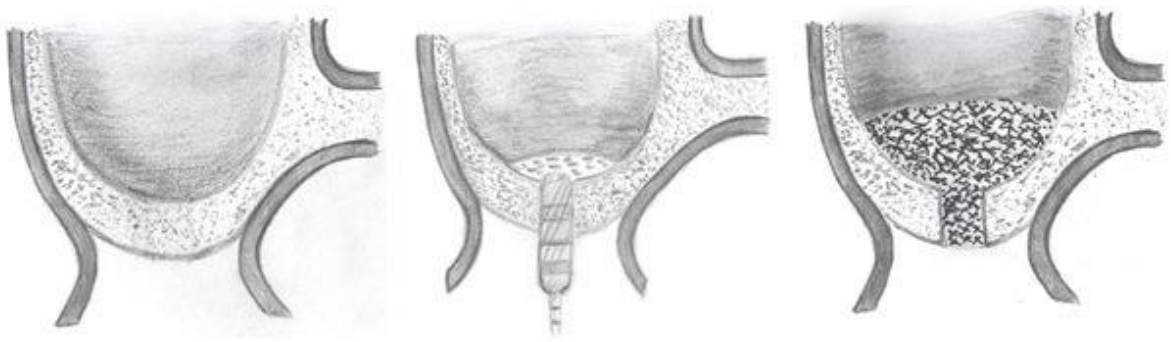
Głównymi atutami tej metody jest mniejsza inwazyjność i możliwość skrócenia czasu leczenia implantologicznego poprzez natychmiastowe wszczepienie implantu bezpośrednio po podniesieniu dna zatoki szczękowej [19].



Ryc.5. Technika osteotomijna podniesienia dna zatoki szczękowej.

4. Technika osteodensyfikacji

Osteodensyfikacja to nowatorska technika, opracowana przez Huwais w 2013 roku, w której po wytworzeniu płata śluzówkowo-okostnowego, do nawiercania kości wyrostka zębodołowego szczęki stosuje się kolejne wiertła w coraz większych rozmiarach. Wiertła o coraz większej średnicy obracając się w sposób nietnący w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara zagęszczają kość wyrostka zębodołowego. Po przejściu wierteł przez blaszkę zbitą dna zatoki szczękowej powstaje fala ciśnienia powodująca uniesienie błony Shneidera wraz z przesunięciem wiórów autogennych w kierunku pod błonę. Kolejnym krokiem jest zwiększenie ilości augmentatu poprzez wprowadzenie kolejnych partii materiału kościozastępczego. Jest to metoda, która daje dodatkowe korzyści wynikające z zachowania kości podczas przygotowywania osteotomii, zwiększając pierwotną stabilność implantu, co z kolei pomaga w lepszej osteointegracji i zwiększa przeżycie implant [20].



Ryc.6. Technika osteotomijna.

Podsumowanie

Techniki podniesienia zatoki szczękowej, zwiększające wymiary podłoża kostnego umożliwiają poprawę warunków do wszczepienia implantów nawet w trudnych przypadkach implantologicznych. Ich różnorodność stwarza możliwości wyboru do zastosowania w różnych sytuacjach. Poszerza to znacznie możliwości leczenia implantoprotetycznego u pacjentów, u których wykonanie uzupełnień protetycznych bez zabiegów wspomagających, okołoimplantacyjnych, poprawiających podłoże kostne byłoby niemożliwe.

Piśmiennictwo

1. Den Hartog L., Slater J. J., Vissink A., Meijer H. J., Raghoebar G. M.: Treatment outcome of immediate, early and conventional singletooth implants in the aesthetic zone: a systematic review tosurvival, bone level, soft-tissue, aesthetics and patient satisfaction. J Clin Periodontol., 2008, 35, 1073-1086.
2. Singh A.V., Gazmawe A., Randelzhofer P.: Immediate Implant in the Extraction Socket. In: Goswami N, editor. Clinical Implantology. 1st ed. New Delhi: Elsevier Publishers, 2013, 165-166.
3. Sato T., Hara T., Mori S., Shirai H., Minagi S.: Threshold for Bone Resorption Induced by Continuous and Intermittent Pressure in the Rat Hard Palate. J Dent Res., 1998, 77, 387-392.
4. Garg A.: Augmentation Grafting of the Maxillary Sinus for the Placement of Dental Implants: Anatomy, Physiology and Procedure. Implant Dent., 1994, 36.
5. Misch C.E., editor. Contemporary Implant Dentistry. 3rd ed. New Delhi: Elsevier Publishers, 2008, 241-245.

6. Thoma D. S., Zeltner M., Hüsler J., Hämmerle C. H. F., Jung R. E.: EAO supplement working Group 4 - EAO CC 2015 short implants versus sinus lifting with longer implants to restore the posterior maxilla: a systematic review. Clin Oral Implants Res., 2015, 26,(Suppl 1), 154–169.
7. Esposito M., Pistilli R., Barausse C., Felice P.: Three-year results from a randomised controlled trial comparing prostheses supported by 5-mm long implants or by longer implants in augmented bone in posterior atrophic edentulous jaws. Eur J Oral Implantol., 2014, 7, 383–95.
8. Jadach R. : Podniesienie dna zatoki szczękowej z dostępu od strony podniebiennej jako metoda alternatywna – doniesienia wstępne. Implants, 2015, 10, 1, 18-23.
9. Esposito M., Grusovin M.G., Rees J., Karasoulos D., Felice P., Alissa R., et al.: Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: A Cochrane systematic review. Eur J Oral Implantol., 2010, 3, 7–26.
10. Lundgren, S., Andersson S., Gualini, F., Sennerby L.: Bone Reformation with Sinus Membrane Elevation: A New Surgical Technique for Maxillary Sinus Floor Augmentation. Clin Implant Dent Relat Res., 2004, 6, 165–173.
11. Adamiec M., Iwańczyk B., Wójtowicz A.: Kontrowersje wokół zabiegu podniesienia dna zatoki szczękowej od strony podniebiennej. Dental Tribune. https://pl.dental-tribune.com/news/kontrowersje-wokol-zabiegu-podniesienia-dna-zatoki-szczekowej-od-strony-podniebiennej/.
12. Boyne P. J., James R. A.: Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. J Oral Surg., 1980, 38, 613–616.
13. Jensen O. T, Perkins S., Van de Water: Nasal fossa and maxillary sinus grafting of implants from a palatal approach: report of a case, J Oral Maxillofac Surg., 1992, 50, 4, 415-418.
14. Stübinger S., Saldamli B., Seitz O., Sader R., Landes C. A.: Palatal versus vestibular piezoelectric window osteotomy for maxillary sinus elevation: a comparative clinical study of two surgical techniques, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 2009, 107, 648-655.
15. Zitzmann N. U., Schärer P.: Sinus elevation procedures in the resorbed posterior maxilla. Comparison of the crestal and lateral approaches. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 1998, 85, 8–17.
16. Kfir E., Kfir V., Mijiritsky E., Rafaeloff R., Kaluski E.: Minimally invasive antral membrane balloon elevation followed by maxillary bone augmentation and implant fixation. J Oral Implantol., 2006, 32, 26–33.
17. Asmael H. M.: Is antral membrane balloon elevation truly minimally invasive technique in sinus floor elevation surgery? A systematic review. Int J Implant Dent., 2018, 12, 4, 12.
18. Chaushu L., Chaushu G., Better H., Naishlos S., Kolerman R., Aragoneses J. M., Calvo-Guirado J. L., Nissan J.: Sinus Augmentation with Simultaneous, Non-Submerged, Implant Placement Using a Minimally Invasive Hydraulic Technique Medicina (Kaunas), 2020, 2, 56, 2, 75.
19. Summers R. B.: A new concept in maxillary implant surgery: The osteotome technique. Compendium,1994, 15, 152–154.
20. Rosen P. S.; Summers R., Mellado J. R., Salkin L. M., Shanaman R. H., Marks M. H., Fugazzotto P. A.: The bone-added osteotome sinus floor elevation technique: Multicenter retrospective report of consecutively treated patients. Int J Oral Maxillofac. Implants, 1999, 14, 853–858.

Zastosowanie nanohydroksyapatytu w stomatologii zachowawczej

The use of nanohydroxyapatite in conservative dentistry

Kamila Łukaszuk[1], Bożena Antonowicz[2]*, Anna Zalewska[3], Łukasz Woźniak[2], Żaneta Anna Mierzejewska[4], Jan Borys[1]

[1]Klinika Chirurgii Szczękowej i Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Białystoku
[2]Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; antbo1@wp.pl (autor korespondencyjny)
[3]Zakład Stomatologii Zachowawczej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[4]Instytut Inżynierii Biomedycznej, Politechnika Białostocka

Wstęp

Hydroksyapatyt wapnia (HA) to minerał z grupy fosforanów wapniowych, który w naturalny sposób występuje w przyrodzie. Jest on również obecny w organizmie człowieka, w tkance kostnej i zębach. Jako materiał biologiczny stosowany jest w wielu dziedzinach medycyny (m. in. w stomatologii, ortopedii, neurochirurgii, otolaryngologii, okulistyce). Pierwsze wzmianki o stomatologicznym zastosowaniu hydroksyapatytu odnotowano prawie sto lat temu. Zapomniany nieco temat dzisiaj ponownie staje się źródłem dociekań naukowców. Hydroksyapatyt ma szerokie zastosowanie w produkcji materiałów stomatologicznych, ponieważ charakteryzuje się wysoką biokompatybilnością, aktywnością biologiczną i nie wywołuje odczynów zapalnych [1]. Może być uznany za jeden z najlepszych materiałów zastępujących tkanki twarde występujące w organizmie [2]. Główną jego cechą jest zdolność do wymiany jonowej, poprzez zastąpienie jonów wapnia innymi kationami oraz jonów fosforanowych poprzez różne aniony. W chwili obecnej coraz częściej wykorzystywane są antybakteryjne właściwości srebra, miedzi i cynku [3]. HA w połączeniu z jonami cynku jest skuteczny w hamowaniu wzrostu bakterii, m.in. takich jak *Streptococcus mutans, Fusobacterium nucleatum*. Ogranicza on adhezję drobnoustrojów do powierzchni zęba i zapobiega tworzeniu się kamienia nazębnego [4].

Ma wiele zastosowań w stomatologii zachowawczej, m.in. wykorzystywany jest w leczeniu nadwrażliwości zębiny i remineralizacji wczesnych zmian próchnicowych oraz zapobieganiu ubytkom erozyjnym szkliwa. Stosowany jest również w celu zwiększenia wytrzymałości szkło-jonomerów i kompozytów. Doskonałe właściwości syntetycznego hydroksyapatytu sprawiły, iż powstało wiele preparatów, zawierających go w swoim składzie, które mają różnorodne zastosowania. Materiały te dostępne są zarówno na zagranicznym, jak i polskim rynku. [5]

Zastosowanie hydroksyapatytu

Hydroksyapatyt o wzorze sumarycznym $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ [1,6] jest podstawowym składnikiem twardych tkanek (zębów i kości) budujących ludzki organizm [1,6,7]. W szkliwie, które jest najbardziej uwapnioną tkanką występującą w organizmie człowieka stanowi 92-96% substancji nieorganicznych [8].

Hydroksyapatyt syntetyczny ma podobny skład jak związek naturalny. Jest nietoksyczny, nie wywołuje podrażnień, nie ma właściwości alergicznych, czy mutagennych [7]. Nazywany jest ceramiką fosforanowo wapniową [9]. Po raz pierwszy został zastosowany w 1920 roku przez Albee [10]. Może on być wytwarzany ze składników naturalnych lub też w wyniku syntezy chemicznej [1]. Jedną z metod wytwarzania hydroksyapatytu jest połączenie dwóch związków: wapnia i fosforu (Ca:P) w stosunku stechiometrycznym 1.67:1 [11].

Obecnie w stomatologii coraz częściej stosowany jest nanohydroksyaptyt (nHA) [12]. Jest to związek o dużej aktywności powierzchniowej i ultradrobnej strukturze prawie identycznej do tej występującej w tkankach twardych organizmu [13]. Wielkość jego cząsteczek nie może przekraczać 100 nm. Aby mógł skutecznie oddziaływać z mikroorganizmami stosowane cząsteczki nHA muszą być od nich mniejsze [12].

Nadwrażliwość zębiny

Nadwrażliwość zębiny jest częstą dolegliwością zgłaszaną przez pacjentów w wieku 20-30 lat [14]. Definiuje się ją jako pochodzący z odsłoniętej zębiny ból o ostrym, krótkotrwałym charakterze, przemijający po zakończeniu działania bodźca. Związany jest on z obecnością recesji dziąsła i ubytków niepróchnicowego pochodzenia, tj. atrycji, abrazji, czy erozji. Może towarzyszyć także wybielaniu zębów i tworzeniu płytki bakteryjnej na powierzchni odsłoniętej zębiny. Najpowszechniej akceptowaną koncepcją, wyjaśniającą powstawanie nadwrażliwości zębiny jest teoria hydrodynamiczna, według której odpowiedni bodziec – chemiczny, osmotyczny, mechaniczny, czy termiczny skierowany na powierzchnię odsłoniętej zębiny powoduje zmiany przepływu płynu w kanalikach zębinowych, a w konsekwencji podrażnienie zakończeń nerwowych w miazdze [15].

Nanohydroksyapatyt (nHA) poprzez obliterację kanalików zębinowych wpływa na zmniejszenie nadwrażliwości zębiny. Badanie in vivo, 4-tygodniowego, codziennego stosowania past do zębów zawierających środki desensytyzacyjne przeprowadzone w grupie pacjentów zgłaszających nadwrażliwość zębiny, wykazało znaczącą redukcję tej dolegliwości po zastosowaniu pasty zawierającej 1% nHA. W porównaniu ze środkiem zawierającym 5% azotan potasu, odczucie nadwrażliwości było znacznie niższe. Dolegliwość oceniana była przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS) po zastosowaniu bodźców zimna (powietrze z dmuchawki stomatologicznej) i dotyku (nacisk zgłębnika) [16]. Prowadzone przez 8 tygodni badanie z zastosowaniem rozproszonego nanohydroksyapatytu o stężeniu 2,5% w płynie o oraz 100% nHA w proszku ujawniły efektywność stosowania obu form w obniżaniu odczucia nadwrażliwości po krótkim okresie czasu od pierwszej aplikacji w gabinecie stomatologicznym. Blisko 60% pacjentów zgłaszało ulgę już po pierwszym zabiegu. Nie zanotowano również nawrotów nadwrażliwości przez cały czas trwania badania. Obraz ze skaningowego mikroskopu elektronowego (SEM) potwierdził, że kanaliki zębinowe zostały zamknięte apatytami nie tylko na powierzchni zębiny, ale też na głębo-

kości 10–15μm. W zestawieniu z zastosowaniem azotanu potasu, jak też monofluorofosforanu, efekty działania nHA były szybsze, a liczba aplikacji przynoszących ulgę znacznie niższa [17].

Badania z wykorzystaniem 30-minutowych aplikacji, stosowanych 2 razy dziennie przez 14 dni z użyciem pasty z 7% nHA bez środka znieczulającego po wybielaniu zębów, wykazały również skrócenie czasu trwania nadwrażliwości po zabiegu [18].

Potencjalną szansą na zmniejszenie nadwrażliwości zębiny może być także elektrodepozycja (ELD) cząstek nHA wewnątrz kanalików zębinowych w celu ich zamknięcia. Zabieg określany jest jako bezpieczny biologicznie, a jego efektem może być znieczulenie zakończeń nerwowych i uformowanie zębiny reparacyjnej, co skutecznie może znosić nadwrażliwość. Ze względu jednak na brak wystarczających badań, metoda ta nie jest jeszcze stosowana klinicznie [19].

Nanohydroksyapatyt próbuje się również wykorzystać w produkcji gum do żucia znoszących nadwrażliwość zębiny. Przeprowadzano badania podczas, których uczestnikom polecano żucie dwóch pastylek gumy trzy razy dziennie. Po dwóch tygodniach stwierdzono, że nastąpiło istotne zmniejszenie nadwrażliwości zębów po użyciu gumy z hydroksyapatytem i fosforanem wapnia w porównaniu do żucia gumy bez tych składników. Zauważono również zmniejszenie wrażliwości zębów: na dotyk do 54%, na powietrze do 66% i do 49% na zimną wodę [20].

Remineralizacja wczesnych zmian próchnicowych

Powstawanie zmian próchnicowych zębów wiąże się z obecnością czynników, do których należą: podatność twardych tkanek zębów gospodarza, obecność bakterii próchnicotwórczych, węglowodanów stanowiących substrat odżywczy dla drobnoustrojów oraz odpowiedniego okresu czasu trwania tego pro-

cesu. Już po tygodniu akumulacji płytki bakteryjnej obserwuje się demineralizację powierzchni szkliwa przez kwasy, stanowiące produkty uboczne metabolizmu mikroorganizmów ją zasiedlających. [21]

Badania nad skutecznością zastosowania past do zębów zawierających nHA przeprowadzane były in vitro na próbkach szkliwa i zębiny pochodzenia ludzkiego, jak i wołowego (będących strukturalnym odpowiednikiem ludzkiego szkliwa i zębiny). W każdym z tych badań, w poszczególnych próbkach sztucznie zainicjowano wczesne zmiany próchnicowe. Porównywano 10-dniowe stosowanie 10% roztworu nHA w sztucznej ślinie na zdemineralizowane szkliwo ze skutecznością działania 2% roztworu NaF. Stwierdzono, że obraz SEM powierzchni zębów leczonych nHA wykazał jego nukleację wewnątrz porów utworzonych podczas demineralizacji. Porowate międzypryzmatyczne i pryzmatyczne struktury szkliwa zostały całkowicie pokryte grubą warstwą apatytów z typowymi, igłokształtnymi kryształami nHA. W próbkach leczonych 2% NaF zaobserwowano natomiast obecność niepokrytych powierzchni porowatych. Redukcja grubości warstwy szkliwa, która nastąpiła po powstaniu wczesnej zmiany próchnicowej, została tylko częściowo odbudowana. Mikrotwardość powierzchni (SMH) szkliwa, która zmalała po demineralizacji, wzrosła po zastosowaniu obu roztworów, przy czym była znaczniejsza dla nHA [22]. Obraz SEM po zastosowaniu pasty 1% nHA + 1450 ppm (parts per million) F- również potwierdziło największą skuteczność poprawy mikrostruktury szkliwa z wczesnymi zmianami próchnicowymi [23]. W badaniu z zastosowaniem 1% nHA + 1450 ppm F- także zaobserwowano wzrost powierzchniowej mikrotwardości szkliwa uprzednio zdemineralizowanego [24]. Skuteczność zastosowania nHA potwierdzono po przeprowadzeniu 5-tygodniowych badań nad remineralizacją doświadczalnie zainicjowanych zmian próchnicowych w szkliwie i zębinie. Wykazano, że różne pasty zawierające nHA (w badaniu zastosowano środki zawierające: $ZnCO_3$ + nHA w stężeniu 20%, ZnCO3 + nHA w stężeniu 24% oraz nHA w stężeniu 7%), posiadają podobną zdolność remineralizacji podpowierzchniowej próchnicy w szkliwie jak i zębinie. W porównaniu do nich, pasta zawierająca fluorki (w badaniu z wykorzystaniem 0,14% aminofluorku) wykazała najniższe

efekty demineralizacyjne na obu tkankach twardych zęba (najniższy przyrost minerałów). Stosując nHA obserwuje się remineralizację warstwy podpowierzchniowej bez hipermineralizacji, towarzyszącej stosowaniu past z fluorkami, a w konsekwencji której obserwuje się blokowanie transportu jonów do głębszych warstw zmiany poprzez zamykanie kanałów dyfuzyjnych. Stwierdzono, że nanohydroksyapatyt prowadzi do efektu remineralizacyjnego w głębszych warstwach tkanek. Dodatkowo, w procesie remineralizacji różnice stężeń nHA (>5%) mają niewielkie znaczenie w skuteczności odbudowy zmian próchnicowych, znacząca jest natomiast wartość pH roztworu. Wyższe pH powoduje remineralizację poprzez inkorporację nanohydroksyapatytu wewnątrz zmian w zębinie [25].

Wykazano, że nanocząsteczki hydroksyapatytu in vitro adsorbują do powierzchni bakterii, integrując z adhezynami bakteryjnymi, a tym samym zdolne są do redukcji adherencji bakterii do powierzchni twardych tkanek zęba [26].

Na polskim rynku dostępne są pasty zawierające nHA. Preparaty te polecane są dzieciom oraz osobom zagrożonym fluorozą zębów. Ze względu na efektywność fluorków zależną od obecności jonów wapnia i fosforu, pasty z nHA rekomendowane są również pacjentom ze zmniejszeniem wydzielania śliny i suchością jamy ustnej (kserostomikom) [27].

Erozja szkliwa zębów

Problemy z erozją zębów dotyczą coraz większej liczby pacjentów zgłaszających się do gabinetów stomatologicznych. Stała podaż kwasów pochodzenia endogennego, jak i egzogennego, powoduje zmniejszenie pH jamy ustnej poniżej stanu krytycznego, a przez to demineralizację szkliwa [28]. Jak wykazują badania, jedną z najbardziej predysponowanych grup społecznych do występowania tego typu zmian patologicznych są sportowcy. Ubytki erozyjne zaobserwowano w tej grupie nawet u 40% badanych. Może to być związane z częstym spożywaniem przez nich napojów izotonicznych.[29].

W badaniach klinicznych przeprowadzano wpływ napojów izotonicznych na pH jamy ustnej i mikrotwardość ludzkiego szkliwa. W Tajwanie poddano analizie wyselekcjonowane cztery izotoniki, w których zanurzano odpowiednio przygotowane krążki ze szkliwa ludzkich zębów przez 20, 60 i 180 minut. Po upływie 180 minut oddziaływania izotoników stwierdzono obniżenia pH jamy ustnej o wartości od 2,42 do 3,46, a utrata szkliwa wynosiła od 7,28 do 34,07 mikrometrów. Uznano, że badane napoje izotoniczne mogą być czynnikiem wpływającym na rozwój zmian erozyjnych w jamie ustnej [30].

Bardziej zaawansowane badania dotyczące zneutralizowania skutków częstego spożywania tego typu napojów przeprowadzono w koreańsko-południowych ośrodkach badawczych. Zastosowano powszechnie dostępny napój izotoniczny (Powerade) z dodatkiem nanohydroksypatytu, a jako materiał badawczy szkliwo zdrowych, odpowiednio wypreparowanych zębów trzonowych. Po 15 minutach od zanurzenia w Powerade lub w Powerade z dodatkiem odpowiednio 0,05% nHA, 0,25% nHA lub 0,5% nHA mierzono pH roztworu (Tabl.1). Odnotowano również największy wzrost twardości szkliwa przy zastosowaniu 0,5% nHA przez 30 minut (323±18,7 w porównaniu do twardości 329±27,7 w wodzie oraz w 39±6,4 w Powerade bez dodatku nHA) [31]. Podobne badanie przeprowadzono na wypreparowanych zębach wołu, które wkładano do Powerade z dodatkiem 0,05%, 0,1% lub 0,25% nanohydroksyapatytu trzy razy dziennie po 20 minut przez 7 dni. Zauważono wzrost pH roztworu wraz ze zwiększeniem zawartości nHA, który jednak nadal utrzymywał się poniżej wartości krytycznej. Dodatkowo wraz ze wzrostem procentowym nHA zmniejszyła się kwasowość miareczkowa roztworu. Właściwość zmniejszania się kwasowości miareczkowej roztworu była bardziej widoczna przy wyższym stężeniu nHA, gdyż uwolnione z niego jony fosforanowe i wodorotlenowe przyłączały większą ilość jonów wodorowych z napoju izotonicznego, powodując szybszy powrót pH roztworu do wyjściowego [29].

Roztwór izotoniku	pH roztworu
Powerade	2,96
Powerade + 0,05% nHA	3.51
Powerade + 0,25% nHA	4,38
Powerade + 0,5% nHA	4,63

Tabl.1 pH roztworu po 15 minutach zanurzenia preparatów szkliwa.

Wypełnienia w stomatologii zachowawczej

Kompozyty

Wiadomo, że hydroksyapatyt stanowi główną masę zarówno szkliwa jak i zębiny, dlatego zasugerowano koncepcję zastosowania jego syntetycznej pochodnej o tożsamej strukturze chemicznej do odbudowy utraconych tkanek zęba. Mogłoby to zapewnić sukces kliniczny. Rozpoczęto prowadzenie szeregu badań obserwując skuteczność i korzyści jakie można by osiągnąć dodając hydroksyfosforan wapnia do materiałów podkładowych i wypełnień stałych.

Zaobserwowano, że włączenie syntetycznego hydroksyapatytu do żywicy Bis-GMA (bisfenolo-A-diglicydylo-metakrylan) TEGDMA (dimetakrylan triglikolu etylenowego) w ilości 5-10% czy też do kompozytów stomatologicznych w ilości 2- 3% powoduje poprawę ich dwuosiowej wytrzymałości na zginanie w porównaniu z czystą żywicą, bądź żywicą z dodatkiem wyłącznie krzemionki. Ważne jest aby ten rodzaj wypełniacza stanowił niskie frakcje w wymienionym przedziale całości składu wypełnień stomatologicznych. Zapewnia to właściwe rozproszenie HA w matrycy i uzyskanie pożądanych właściwości mechanicznych, natomiast po przekroczeniu tej granicy jego dyspersja jest słabsza, a wypełniacz

zaczyna tworzyć aglomeraty, co skutkuje pogorszeniem wytrzymałości na zginanie [32]. Z badań wynika iż nanowłókna HA są bardziej zwilżalne niż proszek nHA dzięki czemu osiągają lepszą dyspersję. Powoduje to zwiększenie powierzchni łączenia z żywicą, a co za tym idzie wytrzymałość materiałów w których zostały zastosowane [33]. W celu jeszcze większej poprawy zwilżalności zastosowano nanowłókna nHA modyfikowane kwasem glioksalowym. Wywołało to jednak również wzrost absorbcji wody i rozpuszczalności, co niestety nie okazało się korzystne [34].

Materiały do wypełnień oprócz dobrych cech mechanicznych muszą charakteryzować się szczelnością brzeżną, co stanowi zabezpieczenie przed próchnicą wtórną. Żywice z nHA dobrze łączą się z tkankami zęba [35]. Im mniejszy jest kurczenie się materiału, tym połączenie to jest ściślejsze. W celu zredukowania kurczliwości żywic do 2% konieczna jest jej impregnacja wypełniaczem w minimum 60% z czego wynika, że nHA nie może występować samodzielnie i konieczne jest dołączenie krzemionki [36]. Dodanie nHA do ciekłego akrylanu o niskim skurczu również spowodowało poprawę jego właściwości mechanicznych [32].

Podjęto także próby modyfikacji hudroksyapatytem żywic łączących, co spowodowało wzrost ich mikrotwardości, przyczepności do zęba i odporności na degradację. Zaobserwowano, jednak że użycie go w większej ilości niż 2% wywołuje odwrotny efekt, gdyż wzrasta lepkość i zmniejsza się siła wiązania [37].

Glass-jonomery

W piśmiennictwie możemy także spotkać coraz więcej badań dotyczących modyfikacji szkło-jonomerów (GI) przy użyciu hydroksyapatytu. Szkło-jonomer jest cennym preparatem, często i chętnie stosowanym przez rzesze stomatologów ze względu na swoje właściwości takie jak biokompatybilność, a ponadto korzystny wpływ na otaczające tkanki twarde zęba dzięki uwalnianiu flu-

oru [38,39]. Z uwagi na specyficzny skład chemiczny materiał ten może być stosowany w miejscach, w których istnieje problem z utrzymaniem suchości pola zabiegowego. Kolejnym atutem GI jest rozszerzalność cieplna zbliżona do zębiny, dzięki czemu stanowi jej doskonały substytut. Słabą stronę szkło-jonomerów stanowią ich właściwości mechaniczne, takie jak niska odporność na ściskanie, rozciąganie i podatność na złamanie [39].

Dla poprawy tych parametrów podjęto próby dodawania nHA do proszku szklanego, co jak wynika z badań znacznie poprawiło wytrzymałość mechaniczną szkło-jonomerów, poprzez wzrost modułu sprężystości i wytrzymałości na zginanie [39], nie tracąc przy tym na jakości połączenia wypełnienia z tkankami zęba [39,40]. Dodatek 5% nHA pozwala na zapewnienie korzystnych właściwości tych materiałów, dalsze zwiększanie jego zawartości powoduje jednak ich osłabienie [39]. Efekty te są osiągane przy zastosowaniu zarówno granulek jak i nanowłókien hydroksyapatytu, aczkolwiek lepsze właściwości zapewniają nanowłókna. Dla osiągnięcia jeszcze większego wzmocnienia badano dodanie granulek nHA o różnej średnicy (do 10 mikrometrów) i dodatku tlenku cyrkonu, co również wykazało pozytywne skutki [38]. Oprócz tego, zaobserwowano również wzrost kryształów hydroksyapatytu na granicy wypełnienia i tkanek zęba, co nie występowało w próbie kontrolnej [40]. Badania wykazały, że odporność na demineralizację i wzrost potencjału remineralizującego osiągany jest dzięki małym cząsteczkom nHA osadzających się na zdemineralizowanym szkliwie. Ich rozpuszczalność, a przez to uwalnianie jonów wapniowych i fosforanowych zapewnia wypełnienie mikroporów, następnie zapobiegając ich wypłukiwaniu [39,41]. Niestety podobnie jak w przypadku modyfikowanych żywic Bis-GMA następuje wzrost absorbcji wody co w efekcie jest zjawiskiem niekorzystnym [39].

Podsumowanie

Należy stwierdzić, że nanohydroksyapatyt pod względem struktury i składu chemicznego jest niezwykle podobny do hydroksyapatytu występującego w zębach oraz kościach ludzkich przez co wywiera korzystne działanie na te tkanki. Jak wykazują badania ostatnich lat wzrasta zainteresowanie tym związkiem, który jako składnik środków wykorzystywanych w terapii nadwrażliwości zębiny, remineralizacji szkliwa, czy leczenia erozji tkanek twardych zębów, a także poprawiający właściwości materiałów stomatologicznych może być użytecznym produktem, szeroko stosowanym w stomatologii.

Piśmiennictwo

1. Ahmad Ramli R., Adnan R., Abu Bakar M.: Synthesis and Characterisation of Pure Nanoporous Hydroxyapatite. Journal of Physical Science, 2011, 22, 1, 25-37.
2. Rabiee S. M., Moztarzadeh F., Solati-Hashjin M.: Synthesis and characterization of hydroxyapatite cement. Journal of Molecular Structure, 2010, 969, 1-3, 172-175.
3. Kolmas J., Groszyk E., Kwiatkowska-Różycka D. (2014). Substituted Hydroxyapatites with Antibacterial Properties. BioMed Research International. Dostępne na: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/178123/, 11.05.2014.
4. Xi Ch., Qi-Li T., Ying-Jie Z., Cai-Lian Z., Xi-Ping F.: Synthesis and antibacterial property of zinc loaded hydroxyapatite nanorods. Materials Letters 2012, 89, 233-235.
5. Zhang H., Darvell W. B.: Mechanical properties of hydroxyapatite whiskey-reinforced bis-GMA-based resin composites. Dental Materilas, 2012, 28, 8, 824-830.
6. Oliveiraa M., Mansurb H. S.: Synthetic Tooth Enamel: SEM Characterization of a Fluoride Hydroxyapatite Coating for Dentistry Applications. Materials Research, 2007, 10, 2, 115-118.
7. Pang X., Zeng H., Liu J., Wei S., Zheng Y.: The Properties of Nanohydroxyapatite Materials and its Biological Effects, Materials Sciences and Applications. Dostępne na: https://www.scirp.org/html/2098.html, 03.03.2010.
8. Zheng J., Li Y., Shi M. Y., Zhang Y. F., Qian L. M., Zhou Z. R.: Microtribological behaviour of human tooth enamel and artificial hydroxyapatite. Tribology International, 2013, 63, 177-185.
9. Cattini A., Bellucci D., Sola A., Pawłowski L., Cannillo V.: Functional bioactive glass topcoats on hydroxyapatite coatings: Analysis of microstructure and In-vitro bioactivity. Surface and Coatings Technology, 2014, 240, 110-117.
10. Kim J., Lim D., Kim Y. H., Koh Y. H., Lee M. H., Han I., Lee S. J., Yoo O. S., Kim H. S, Park J. Ch.: A comparative study of the physical and mechanical properties of porous hydroxyapatite scaffolds fabricated by solid freeform fabrication and polymer replication method. International journal of precision engineering and manufacturing, 2011, 12, 4, 695-701.
11. Hazar Yoruca A.B., Karakasb A., Koyunc A., Yildiza T.: Comparison of Properties of Hydroxyapatite Powders Synthesized by Chemical and Biomimetic Techniques. Acta physica polonica a, 2012, 121, 1, 233-235.
12. Hannig M., Hannig Ch.: Nanomaterials In preventive dentistry, nature nanotechnology. Dostępne na:https://www.nature.com/articles/nnano.2010.83, 27.06.2010.
13. Sadat-Shojai M., Khorasani M. T., Dinpanah-Khoshdargi E., Jamshidi A.: Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. Acta Biomaterialia. 2013, 9, 8, 7591-7621.
14. Buhler Borges A., Camara Barcellos D., Rocha Gomez Torres C., Marsilio A. L., Talge Carvahlo C.A.: Dentin hypersensitivity – etiology, treatment possibilities and other related factoss : at literature revive. Word Journal of Dentistry, 2012, 3, 1, 60-67.

15. West N. X., Lussi A., Seong J., Hellwig E.: Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. Clinical Oral Investigations, 2013, 17, 1, 9-19.
16. Narmatha V.J., Thakur S.: An In-Vivo Comparative Study of the Efficacy of Propolis, Nano-Hydroxyapatite and Potassium Nitrate Containing Desensitizing Agents. Research & Reviews, 2014, 2, 113-118.
17. Shreya S., Ramesh K., Ramreddy Y., Karunakar S.: Comparative Evaluation of Hydroxyapatite, Potassium Nitrate and Sodium Monofluorophosphateas in Office Desensitising Agents–A Double Blinded Randomized Controlled Clinical Trial. Oral Hygiene & Health. Dostęp na: https://doi.org/10.4172/2332-0702.1000104, 28.05.2013.
18. Browning W.D., Cho S. D., Deschepper E. J.: Effect of a nano-hydroxyapatite paste on bleaching-related tooth sensitivity. Journal of Esthetic and Restoraive Dentistry, 2012, 24, 4, 268-276.
19. Wang P, Li X., Chen X.: Electrodeposited biomimetic hydroxyapaptite coating, a potential evolution for dentin hypersensitivity. Journal of the Formosan Medical Association, 2012, 111, 2, 55-56.
20. Porciani P. F., Chazine M., Grandini S.: A clinical study of the efficacy of a new chewing gum containing calcium hydroxyapatite in reducing dentin hypersensitivity. The Journal of Clinical Dentistry, 2041, 25, 2, 32-36.
21. Jańczuk Z., Kaczmarek U., Lipski M.: Stomatologia zachowawcza zarys kliniczny 2010, PZWL, Warszawa 2014, 185-211.
22. Shanti Swarup J., Rao A.: Enamel surface remineralization: using synthetic nanohydroxyapatite. Contemporary Clinical Dentistry, 2012, 3, 4, 433-436.
23. Mielczarek A., Michalik J., Kujawa M.: Wpływ wybranych preparatów fluorowych na mikrostrukturę szkliwa z wczesnymi zmianami próchnicowymi. Nowa Stomatologia, 2013, 3, 120-124.
24. Mielczarek A., Michalik J.: Wpływ pasty z nanohydroksyapatytem na mikrotwardość powierzchni szkliwa z próchnicą początkową – badania in vitro. Nowa Stomatologia, 2013, 2, 73-77.
25. Tschoppe P., Zandim D. L., Martus P., Kielbassa A. M.: Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. Journal of Dentstry. 2011, 39, 6, 430-437.
26. Hannig C., Hannig M.: Natural enamel wear – A physiological source of hydroxylapatite nanoparticles for biofilm management and tooth repair?. Medical Hypotheses, 2010, 74, 4, 670-672.
27. Najibfard K., Ramalingam K., Chedjieu I., Amaechi B.T.: Remineralization of Early Caries by a Nano-Hydroxyapatite Dentifrice. Journal of Clinical Dentistry, 2011, 22, 5, 139-143.
28. Jones S. B., Barbour M. E., Shellis R. P., Rees G. D.: Interactions between dodecyl phosphates and hydroxyapatite ortooth enamel: Relevance to inhibition of dental erosion. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2014, 117, 193-198.
29. Min J. H., Kwon H. K., Kim B. I.: The addition of nano-sized hydroxyapatite to a sports drink to inhibit dental erosion-In vitro study using bovine enamel. Journal of Dentistry, 2011, 39, 9, 629-635.
30. Wang Y. L., Chang Ch. Ch., Chi Ch .W., Chang H. H., Chiang Y. Ch., Chuang Y. Ch., Chang H. H., Huang G. F., Liao Y. S., Lin Ch. P.: Erosive potential of soft drinks on human enamel: An in vitro study; Journal of the Formosan Medical Association, 2014, 113, 11, 850-856.
31. Lee H. J., Min J. H., Choi C. H., Kwon H. G., Kim B. I.: Remineralization Potential of Sports Drink Containing Nano-Sized Hydroxyapatite. Key Engineering Materials, 2007, 330, 275-278.
32. Chen L., Yu Q., Li H.: BisGMA/TEGDMA dental composite containing high aspect-ratio hydroxyapatite nanofibers. Dental Materials, 2011, 27, 11, 1187-1195.
33. Zhang H., Darvell B.W.: Mechanical properties of hydroxyapatite whiskey-reinforced bis-GMA-based resin composites. Dental Materilas, 2012, 28, 8, 824-830.
34. Chen L., Xu Ch., Wang Y., Shi J., Yu Q., Li H.: BisGMA/TEGDMA dental nanocomposites containing glyoxylic acid modified high-aspect ratio hydroxyapatite nanofibers with enhanced dispersion. Biomedical Materilas, 2012, 7, 4, 045014.
35. Zhao M. M., Wang Q., Wang S., Li R.: Experimental study on microleakage between a New Nano-hydroxyapatite composite and tooth. West China Journal of Stomatology, 2013, 31, 3,300-302.
36. Liu W. W., He X. P., Mo A. Ch., Yao Q. Q., Ye J., Jing N.: Investigation of the mechanical properties of a low-shrinkage liquid crystalline matrix combined with Nano-hydroxyapatite. International Journal of Nanomedicine, 2011, 6, 1787-1791.

37. Leitune V. C. B., Collares F. M., Trommer R. M., Andrioli D. G., Bergmann C. P., Werner S. M.: The addition of nanostructured hydroxyapatite to an experimental adhesive resin. Journal of Dentistry, 2013, 41, 4, 321-327.
38. Kantharia N., Naik S., Aptel S., Kheur S., Kale B.: Nano-hydroxyapatite and its contemporary applications. Journal of Dental Research and Scientific Development, 2014, 1, 1, 15-19.
39. Sari M. N., Tabaii E. S., Vaziri A. S., Ghaffari H. A., Kashani M. A., Amirabadi G.: Effect of Nano-Hydroxyapatite Incorporation into Resin Modified Glass Ionomer Cement on Ceramic Bracket Debonding. Journal of Islamic Dental Association of IRAN, 2014, 26, 3, 208-2013.
40. Mu Y. B., Zang G. X., Sun H. Ch., Wang Ch. K.: Effect of nano-hydroxyapatite to glass ionomer cement;. West China Journal of Stomatology, 2007, 25, 6, 544-547.
41. Kim J. H., Lee Y. K., Kim S. O., Song J. S., Choi B. J., Choi H. J.: The effects of nano-sized hydroxyapatite on demineralization resistance and bonding strength in light-cured glass ionomer dental cement. J Korean Acad. Pediat.r Dent., 2010,37, 24-34.

Opieka farmaceutyczna jako element terapii lekowej z punktu widzenia społecznego i ekonomicznego

Pharmaceutical care as part of drug therapy from a social and economic perspective

Monika Prończuk[1], Anna Grajewska[2]*, Edyta Rysiak[2]

[1]Apteka Główna, ul. Wyzwolenia 9, 19-100 Mońki
[2]Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwsytet Medyczny w Białymstoku; anna.grajewska@sd.umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

Wprowadzenie

Rola farmaceuty w procesie leczenia ulegała znacznym przemianom na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat i wciąż podlega ewolucji. Dawniej ich głównym zadaniem było sporządzanie oraz wydawanie leków. Intensywny rozwój technologii wytwarzania leków spowodował przejęcie produkcji większości preparatów przez przemysł farmaceutyczny oraz drastyczne obniżenie liczby leków wytwarzanych w aptece. Nastąpiła dewaluacja zawodu farmaceuty i sprowadzenie jego roli głównie do wydawana leków w aptece. Jednocześnie stale powiększała się (i wciąż powiększa) ilość stosowanych farmaceutyków, na co ma wpływ starzenie się społeczeństwa i zwiększenie zapadalności na choroby przewlekłe, ale także intensywna reklama leków i suplementów diety, propagująca trend do tzw. samoleczenia. Pacjenci zaczęli minimalizować liczbę wizyt u lekarzy, ograniczając je wyłącznie do tych niezbędnych. Wszystkie te aspekty stworzyły konieczność ochrony chorych przed skutkami zażywania zbyt dużej ilości leków bez odpowiedniej kontroli.

Obecnie w wielu krajach, zwłaszcza wysoko rozwiniętych, da się zauważyć trend do poszerzania kompetencji farmaceutów. Rozwój tzw. opieki farmaceutycznej stwarza możliwość wykorzystania ich specjalistycznej wiedzy do zapewnienia pacjentom bezpiecznej i zoptymalizowanej farmakoterapii. Farmaceuci stają się ekspertami zarządzającymi lekami w zespołach opieki zdrowotnej i zyskują coraz ważniejszą pozycję w procesie leczenia. Na całym świecie prowadzonych jest wiele badań dotyczących wpływu opieki farmaceutycznej na zdrowie społeczeństwa, jak też na ekonomię procesu leczenia[1-3].

Jedna z najważniejszych i do tej pory uznawanych definicji opieki farmaceutycznej powstała w 1990 r. w opracowaniu *Heplera i Strand* [4]. Autorzy określili w nim priorytetowy cel opieki jakim jest zapewnienie bezpiecznej i skutecznej terapii lekowej, która pozwoli na uzyskanie poprawy jakości życia pacjenta. Według nich: „opieka farmaceutyczna jest odpowiedzialnym zapewnieniem terapii lekowej do osiągnięcia ostatecznych efektów poprawy jakości życia pacjenta. Efektami tymi są:

- wyleczenie choroby,
- eliminacja lub redukcja objawów choroby,
- zatrzymanie lub spowolnienie procesu chorobowego
- zapobieganie powstawaniu choroby, lub wystąpienia jej objawów.

Opieka farmaceutyczna obejmuje proces, w którym farmaceuta współpracuje z pacjentem i innymi specjalistami w projektowaniu, wdrażaniu i monitorowaniu planu terapeutycznego, który będzie generował specjalne efekty dla pacjenta. To z kolei obejmuje trzy główne funkcje:

- identyfikację i potencjalnych i aktualnych problemów lekowych,
- rozwiązanie rzeczywistych problemów lekowych,
- zapobieganie potencjalnym problemom lekowym.

Opieka farmaceutyczna obejmuje proces, w którym farmaceuta współpracuje z pacjentem i innymi specjalistami w projektowaniu, wdrażaniu i monitorowaniu planu terapeutycznego, który będzie generował specjalne efekty dla pacjenta. To z kolei obejmuje trzy główne funkcje:

- identyfikację i potencjalnych i aktualnych problemów lekowych,
- rozwiązanie rzeczywistych problemów lekowych,
- zapobieganie potencjalnym problemom lekowym.

Podstawowe cele, procesy i relacje w opiece farmaceutycznej są niezależne od miejsca wykonywania praktyki zawodowej [4-6].

W Polsce pojęcie opieki farmaceutycznej zostało dołączone przez ustawodawcę do katalogu usług farmaceutycznych w 2008 r. [7 - 10]. W ustawie o zmianie ustawy o izbach aptekarskich pojawił się zapis: „wykonywanie zawodu farmaceuty ma na celu ochronę zdrowia publicznego i obejmuje udzielanie usług farmaceutycznych polegających w szczególności na sprawowaniu opieki farmaceutycznej polegającej na dokumentowanym procesie, w którym farmaceuta, współpracując z pacjentem i lekarzem, a w razie potrzeby z przedstawicielami innych zawodów medycznych, czuwa nad prawidłowym przebiegiem farmakoterapii w celu uzyskania określonych jej efektów poprawiających jakość życia pacjenta" [8]. Niestety pojawienie się tej definicji w Polskim prawie nie zostało wsparte żadnymi przepisami wykonawczymi, które jasno określałyby zakres obowiązków farmaceutów. Stanowiło to znaczną barierę w faktycznym wdrażaniu opieki farmaceutycznej w Polsce. Istotną zmianę stanowiło ogłoszenie w dniu 10 grudnia 2020 r. Ustawy o Zawodzie Farmaceuty, w której umieszczono nową definicję opieki farmaceutycznej: "świadczenie zdrowotne (…), udzielane przez farmaceutę i stanowiące dokumentowany proces, w którym farmaceuta, współpracując z pacjentem i lekarzem prowadzącym leczenie pacjenta, a w razie potrzeby z przedstawicielami innych zawodów medycznych, czuwa nad prawidłowym przebiegiem indywidualnej farmakoterapii”. Ustawa ta stworzyła podstawę do wprowadzenia nowych świadczeń zdrowotnych udzielanych przez farmaceutę [7 - 9].

Usługi udzielane pacjentom w ramach opieki farmaceutycznej w różnych krajach są zróżnicowane. Do najbardziej rozpowszechnionych należą:

- przeglądy lekowe,
- indywidualne konsultacje farmaceutyczne (w tym telekonsultacje),
- wykonywanie prostych badań diagnostycznych,
- układanie zindywidualizowanych planów opieki w leczeniu chorób przewlekłych,
- konsultacje wspierające rozpoczęcie leczenia nowym lekiem,
- wystawianie recept kontynuowanych,
- wykonywanie szczepień i podawanie leków w iniekcjach [5].

Najważniejsze zadania jakie opieka farmaceutyczna stawia przed farmaceutą to:

- rozpoznawanie potencjalnych oraz rzeczywistych problemów lekowych,
- zapobieganie przekształceniu potencjalnych problemów lekowych w rzeczywiste [7 - 10].

Kiedy chory zgłasza się do lekarza, następuje postawienie diagnozy oraz ordynacja właściwego leczenia. Następnie pacjent udaje się do apteki, gdzie wykupi leki, ale też trafi pod opiekę farmaceuty. Rolą farmaceuty jest udzielenie choremu wszystkich niezbędnych informacji o wydawanych lekach, a także zidentyfikowanie możliwych sytuacji problematycznych.

Istnieje wiele rodzajów problemów lekowych, wśród nich wymieniamy:

- niewłaściwy dobór leku (brak właściwego leku mimo wskazań lub ordynacja danego leku mimo braku wskazań),
- niewłaściwą dawkę leku (zbyt duża lub zbyt mała),
- wystąpienie działań niepożądanych leku,
- wystąpienie interakcji pomiędzy lekami lub pomiędzy lekami a pożywieniem,

- nieprzyjmowanie leku przez pacjenta.

Opieka farmaceutyczna jest kluczowym elementem pozwalającym rozwiązywać problemy lekowe. Jest to szczególnie ważne w przypadku polipragmazji (wielolekowości), z którą ma do czynienia coraz więcej pacjentów. Terminem polipragmazji określa się fakt stosowania jednocześnie pięciu lub więcej leków, uwzględniając preparaty stosowane w medycynie niekonwencjonalnej. Zjawisko wielolekowości dotyczy dziś niemal co trzeciego Europejczyka i prognozuje się, że będzie się ono coraz bardziej nasilało. Postępujące starzenie się społeczeństwa i zwiększona zapadalność na choroby przewlekłe wiążą się ze stosowaniem coraz większej ilości leków na receptę, które oddziałują na siebie wzajemnie. W Polsce, według raportu Ministerstwa Zdrowia, w 2018 roku miało miejsce ponad 3 mln interakcji samych leków refundowanych. Terapia wielolekowa wymaga stałego nadzoru i w niektórych przypadkach koncyliacji. Chorzy leczą się często u kilku lekarzy różnej specjalności, przy czym nie zawsze informują każdego z nich o leczeniu pozostałych chorób. Zdarzają się także przypadki, gdy jeden lekarz przepisuje choremu leki wchodzące w poważne interakcje, nawet takie zagrażające życiu. Farmaceuta, wykonując przegląd wszystkich leków przyjmowanych przez danego pacjenta, ma możliwość zapobiec ich niebezpiecznym interakcjom oraz poprawić skuteczność terapii, co ma bezpośredni wpływ na poprawę jakości życia pacjenta. Przegląd lekowy jest jednym z najpopularniejszych świadczeń udzielanych pacjentom w ramach opieki farmaceutycznej w różnych krajach,analiza piśmiennictwa, potwierdza jego pozytywny wpływ na wyniki kliniczne oraz poziom satysfakcji pacjenta z opieki zdrowotnej. Przy dobrze rozwiniętej współpracy lekarza i farmaceuty, przeglądy lekowe mogą prowadzić do ograniczenia zjawiska polipragmazji, a co za tym idzie zmniejszać ryzyko niekorzystnych interakcji międzylekowych [10 - 12].

Przyczyną najczęstszych przyjęć do szpitala z powodu problemów lekowych są leki przeciwzakrzepowe, przeciwnadciśnieniowe, przeciwbólowe, przeciwcukrzycowe, przeciwpsychotyczne i przeciwnowotworowe. Istotny wpływ na

zdrowie społeczeństwa mają także leki OTC oraz suplementy diety, których sprzedaż wciąż rośnie. Pacjenci często błędnie postrzegają je jako preparaty zupełnie bezpieczne i przyjmują je równolegle z lekami na receptę, nie zdając sobie sprawy z możliwych zagrożeń. W raporcie opublikowanym w 2022 roku przez Ministerstwo Zdrowia eksperci określili, że około 1/3 hospitalizacji związanych z lekami zdecydowanie można było zapobiec, a ponad 40% z nich potencjalnie można było zapobiec. Ukazuje to ogromny potencjał opieki farmaceutycznej i społeczną potrzebę jej otrzymywania [12, 13].

Farmaceuta pracujący w aptece ogólnodostępnej spotyka się na co dzień z dużym zapotrzebowaniem chorych na informacje i porady dotyczące leczenia. Obecność ulotki przylekowej często nie spełnia tego zadania, ze względu na specyficzny język medyczny, trudny do zrozumienia dla wielu pacjentów, ale także zbyt dużą ilość informacji, brak ich zindywidualizowania pod danego chorego [14 – 16].

Opieka farmaceutyczna jest również ważnym narzędziem pozwalającym na edukowanie pacjenta na temat jego choroby. Podczas pierwszego spotkania z chorym, farmaceuta może poprosić go o wypełnienie ankiety, dzięki której możliwa będzie ocena jego stanu wiedzy. Po dokładnym wywiadzie i przeanalizowaniu wszystkich danych, farmaceuta powinien stworzyć plan edukacji. Obejmuje on wszystkie treści, których przyswojenie może wpłynąć pozytywnie na zachowania zdrowotne pacjenta. Pacjent może również otrzymać od farmaceuty dodatkowe materiały szkoleniowe, np. ulotki, czy schematy informacyjne, a także wziąć udział w różnego rodzaju programach profilaktycznych mających na celu zapobieganie chorobom poprzez edukację zdrowotną społeczeństwa [16-19].

Podnoszenie poziomu świadomości chorych w kwestii ich zdrowia jest jednym z fundamentalnych działań, mających pozytywny wpływ na wyniki terapii i jakość życia pacjentów. Pacjenci wyedukowani potrafią wziąć większą odpowiedzialność za swoje zdrowie i postrzegają siebie jako partnerów w procesie

terapeutycznym. Dzięki temu bardziej aktywnie angażują się w leczenie i uzyskują lepsze wyniki [19, 20].

W przypadku farmakoterapii przyczyny nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych są zróżnicowane. Wśród nich można wymienić m.in.:

- nieprzyjmowanie leku z powodów finansowych lub innych (np. brak przekonania do przepisanej terapii),
- niezrozumienie zaleceń, np. z powodu bariery językowej (specyficzny język medyczny),
- skomplikowany schemat dawkowania leków,
- świadome odstawienie leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- samodzielne przerwanie terapii w momencie, gdy chory nie odczuwa już objawów choroby,
- brak samodyscypliny i zapominanie o przyjmowaniu leku, powodujące przypadkowe nieregularne przerwy w leczeniu,
- samodzielne zmniejszanie lub zwiększanie dawki leku z powodu osobistych odczuć lub przekonań [20 – 22].

Opieka farmaceutyczna może znacznie poprawić *compliance* pacjenta dzięki możliwości kontroli przebiegu farmakoterapii. Często już na wczesnym etapie leczenia pojawiają się problemy (np. dotyczące działań niepożądanych leków), które mogą istotnie wpłynąć na kontynuowanie terapii. Farmaceuta, dzięki regularnym spotkaniom z pacjentem na różnych etapach terapii, ma możliwość zapoznania się z ewentualnymi problemami i wątpliwościami chorego. Wymaga to empatii i umiejętności nawiązania dobrej jakości kontaktu z chorym. Posiadając niezbędną wiedzę, farmaceuta jest w stanie pomóc mu wyeliminować problemy lekowe, a w razie potrzeby może tez nawiązać kontakt z lekarzem i omówić z nim plan optymalizacji leczenia. Gdy problemem jest wysoki koszt

terapii, farmaceuta ma możliwość zaproponować pacjentowi tańszy odpowiednik danego leku lub omówić z lekarzem alternatywną ścieżkę terapii, na którą pacjent będzie mógł sobie pozwolić [23 – 25].

Poprawa adherence pacjenta dzięki opiece farmaceutycznej następuje przede wszystkim dzięki indywidualnemu poradnictwu, dopasowanemu do potrzeb pacjenta. Elementy edukacyjne, którymi może posłużyć się farmaceuta to np.

- przekazanie podstawowych informacji o dawkowaniu leku, sposobie stosowania oraz długości leczenia,
- wytłumaczenie mechanizmu działania leku i jego zastosowania,
- udzielenie informacji o działaniach niepożądanych leku (najczęstszych i najbardziej istotnych),
- wyjaśnienie konsekwencji stosowania leku,
- przedstawienie prawidłowych warunków przechowywania leku,
- przygotowanie pisemnej informacji dostosowanej do danego pacjenta,
- przekazanie pacjentowi dodatkowych materiałów informacyjnych na temat jego choroby [16, 21].

Lekarz przyjmujący pacjenta podczas wizyty wydaje mu konkretne zalecenia zdrowotne. Najczęstszym sposobem leczenia jest farmakoterapia. Niski stopień adherencji (przestrzegania zaleceń lekarskich) oraz możliwe problemy lekowe mogą być przyczyną braku efektów terapii. W takich przypadkach przedłuża się czas powrotu pacjenta do zdrowia, a wraz z tym:

- pojawia się konieczność dodatkowych wizyt lekarskich,
- może wydłużyć się okres niezdolności do pracy,
- w niektórych sytuacjach może wystąpić konieczność hospitalizacji,

W związku z tym zarówno pacjent, jak i cały system opieki zdrowotnej, doświadczają wzrostu kosztów leczenia.

Pozytywny wpływ opieki farmaceutycznej na redukcję kosztów leczenia został po raz pierwszy nadmieniony w publikacji *Heplera i Strand* z 1990 r. Autorzy zwrócili w niej uwagę na ogromnąliczbę hospitalizacji, a także zgonów spowodowanych nieprawidłowym stosowaniem lub interakcjami leków. Jednocześnie podkreślili, że zachorowalności i śmiertelności związanej ze stosowaniem leków często można zapobiec, a usługi farmaceutyczne mogą zmniejszyć liczbę działań niepożądanych i koszty opieki [4].

Szczególnie obciążające dla systemu opieki zdrowotnej są szeroko rozpowszechnione choroby przewlekłe, m.in. cukrzyca typu 2, nadciśnienie i astma. Liczne wyniki badań epidemiologicznych potwierdzają, iż cukrzycy typu 2, pociąga za sobą niekorzystne skutki ekonomiczne [16, 19, 20, 21]. Wyniki badania CODE-2 wykazały, że w Europie roczne koszty leczenia jednego chorego wynoszą około 2834 EUR [16]. Wielkość tych kosztów zmienia się w zależności od występowania powikłań makro- i mikronaczyniowych. Największą część stanowią koszty hospitalizacji (ok 55%), koszt leków to około 28% (w tym 7% to koszty leków przeciwcukrzycowych, a 21% — innych leków) [16]. Obrazuje to, jak istotne z punktu widzenia ekonomicznego jest zapobieganie postępowi cukrzycy, jej powikłaniom i konieczności hospitalizacji. W Polsce całkowite bezpośrednie koszty związane z cukrzycą typu 2 przekraczają 8% wydatków ponoszonych na ochronę zdrowia. Dobrze rozwinięta opieka farmaceutyczna stanowi istotne narzędzie kontroli przebiegu terapii cukrzycy, a regularne spotkania z farmaceutą pomagają podnieść *compliance* pacjenta, wpływając pozytywnie na efekty terapii. Obniża to ryzyko powikłań cukrzycy i hospitalizacji. Podobnie jest w przypadku innych chorób: opieka farmaceuty pozwala na bieżąco rozwiązywać problemy lekowe pacjenta, dzięki czemu umożliwia ograniczenie wizyt lekarskich i badań diagnostycznych, a także zmniejsza ryzyko hospitalizacji, co wpływa na obniżenie kosztów systemu opieki zdrowotnej.

Opieka farmaceutyczna może mieć również istotne znaczenie w profilaktyce chorób przewlekłych oraz ich wczesnej diagnostyce. Kluczowy jest w tym

przypadku dokładny wywiad z pacjentem, połączony z ankietą oraz szybkie testy diagnostyczne, które mogą być wykonywane w aptece. Wyniki ankiety i testów umożliwiają farmaceucie wczesne rozpoznanie zagrożenia chorobą i skierowanie pacjenta do specjalisty. Jak podaje raport WHO, im dłużej chory żyje z niezdiagnozowaną i nieleczoną cukrzycą, tym gorsze mogą być jego efekty zdrowotne w terapii [17]. Podobne wnioski dotyczące wczesnej diagnostyki i terapii astmy ukazano w raporcie GINA-2022. Opieka farmaceutyczna przewiduje także możliwość wykonania przez farmaceutę pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz tętna, a także obliczenia BMI i WHR pacjenta na podstawie wagi, wzrostu i obwodu w pasie. Wyniki tych pomiarów mogą mieć istotne znaczenie we wczesnej diagnostyce nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowych. Wczesne zdiagnozowanie nadciśnienia, a następnie opieka farmaceuty podczas terapii, stanowią aktywne zapobieganie negatywnym konsekwencjom tej choroby, takim jak np. niewydolność serca czy udary. To również przekłada się na ograniczenie kosztów publicznej ochrony zdrowia [17 - 23].

W ramach opieki farmaceutycznej mogą być świadczone usługi, które w sposób bezpośredni odciążają system opieki zdrowotnej. Należą do nich: wystawianie recept kontynuowanych oraz program leczenia drobnych dolegliwości. Recepty kontynuowane umożliwiają przedłużanie dotychczasowej terapii pacjentom bez konieczności odbywania przez nich dodatkowych wizyt lekarskich. Ogranicza to koszty ponoszone przez system ochrony zdrowia i wpływa pozytywnie na gospodarność zarządzania lekami. Szacuje się, że wizyty mające na celu uzyskanie od lekarza ponownej recepty na ten sam lek stanowią kilkanaście do kilkudziesięciu procent wszystkich wizyt. Umożliwienie farmaceutom wykonywania tej usługi oznacza więc znaczne odciążenie lekarzy. Podobne znaczenie ma usługa leczenia przez farmaceutów drobnych chorób i dolegliwości. Ewolucja kompetencji farmaceutów pozwala na zmniejszenie kolejek do lekarzy i ułatwienie dostępu do nich pacjentom z poważniejszymi schorzeniami, wymagających pilnej konsultacji lekarskiej [5, 24 - 28].

Wpływ opieki farmaceutycznej na obniżenie kosztów ochrony zdrowia wykorzystywano w niektórych krajach w momencie kryzysu ekonomicznego [23]. Przewiduje się, że w 2050 roku liczba Polaków w wieku powyżej 65. roku życia przekroczy 11 mln [24 - 26]. Skala wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia jest w dużym stopniu zależna od liczby osób starszych, w związku z czym przewiduje się, że w przeciągu najbliższych kilkudziesięciu lat wydatki publiczne na opiekę zdrowotną seniorów znacznie wzrosną. Starzenie się społeczeństwa jest bezpośrednio związane ze zwiększeniem liczby osób cierpiących na nowotwory oraz choroby przewlekłe, a także nasileniem zjawiska polipragmazji. Wymaga to szczególnej kontroli farmakoterapii, która może być realizowana w procesie opieki farmaceutycznej [5, 28 - 30].

Podsumowanie

Opieka farmaceutyczna jest istotnym elementem terapii lekowej, zapewniającym jej optymalizację oraz bezpieczeństwo. Umożliwia szybką identyfikację i aktywne rozwiązywanie problemów lekowych, co przekłada się na zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz zgonów spowodowanych lekami. Stanowi narzędzie edukacji pacjentów i realizacji krajowych programów profilaktycznych, a także wpływa pozytywnie na *compliance* chorych, czyli stopień przestrzegania przez nich zaleceń lekarskich. Opieka farmaceutyczna ułatwia również wczesną diagnostykę chorób przewlekłych oraz poprawia gospodarność zarządzania lekami. Dzięki temu pozwala zredukować koszty ponoszone przez pacjenta, jak też cały system opieki zdrowotnej [25, 26].

Farmaceuci są grupą zawodową łatwo dostępną dla pacjentów. Duża liczba aptek oraz wysoki poziom zaufania społecznego sprawiają, że chorzy chętnie korzystają z usług farmaceutycznych [27]. Niestety, mimo posiadania odpowiednich kwalifikacji, grupa ta w wielu krajach nie jest odpowiednio wyko-

rzystywana w systemie ochrony zdrowia. W Polsce ogromnie obciążeni zawodowo są lekarze, których liczba przypadająca na 1000 mieszkańców jest najniższa w Europie i wynosi jedynie 2,4. [26]. Niedobór lekarzy i pielęgniarek stanowi istotny argument przemawiający za społeczną potrzebą rozwijania opieki farmaceutycznej w naszym kraju [5, 29]. Pozwoli to na odciążenie innych zawodów medycznych i usprawnienie realizacji opieki zdrowotnej państwa.

Piśmiennictwo

1. Maksymowicz S., Puchała Ł. Społeczny odbiór opieki farmaceutycznej wśród kobiet w ciąży oraz matek małych dzieci województwa warmińsko-mazurskiego. Badanie pilotażowe metodą zogniskowanego wywiadu grupowego. Farm Pol 2017, 73(12), 716-721.
2. Mikeal L. R., Lazarus H., Vinson M. C., Brown T. R., M.S., Quality of pharmaceutical care in hospitals, American Journal of Hospital Pharmacy, Volume 32, Issue 6, 1975, s. 567–574, https://doi.org/10.1093/ajhp/32.6.567
3. Brodie D. C., Need for a theoretical base for pharmacy practice, American Journal of Hospital Pharmacy, Volume 38, Issue 1, 1981, s. 49–53, https://doi.org/10.1093/ajhp/38.1.49
4. Hepler C. D., Strand L. M., Pharm.D., Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care, American Journal of Hospital Pharmacy, Volume 47, Issue 3, 1990, s. 533–543.
5. Raport Opieka Farmaceutyczna. Kompleksowa Analiza Procesu Wdrożenia. Raport z prac zespołu ds. opieki farmaceutycznej powołanego przez Ministra Zdrowia na podstawie zarządzenia z dnia 8 lipca 2020 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 9 lipca 2020 r., Warszawa)
6. Allemann S.S., van Mil J.W.F., Botermann L. et al. Pharmaceutical Care: the PCNE definition 2013. Int J Clin Pharm 36, 2014: s. 544–555. https://doi.org/10.1007/s11096-014-9933-x
7. Żak K., Implementacja programu opieki farmaceutycznej w aptece ogólnodostępnej - dostosowanie do potrzeb osób niepełnosprawnych. Ekonomia—Wroclaw Economic Review 23, 2017: 83-103.
8. Ustawa z dnia 10 stycznia 2008 r. o zmianie ustawy o izbach aptekarskich, Dziennik Ustaw 2008, poz. 273
9. https://pulsmedycyny.pl/raport-dot-farmacji-klinicznej-okolo-jednej-trzeciej-hospitalizacji-zwiazanych-z-lekami-mozna-bylo-zapobiec-1172911 (dostęp: 27.03.2023).
10. Raport 2022. Rozwiązania w zakresie farmacji klinicznej oraz działalności farmaceutów w podmiotach leczniczych. https://www.gov.pl/web/zdrowie/raport-2022-rozwiazania-w-zakresie-farmacji-klinicznej-oraz-dzialalnosci-farmaceutow-w-podmiotach-leczniczych (dostęp: 27.03.2023 r.).
11. Jaehde U., Radziwill R., Kloft C., Lennecke K., Farm acja kliniczna. Rozdział 22: Podstawy opieki farmaceutycznej. Wrocław: MedPharm Polska; 2014
12. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization 2003. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=EFE9AB7DA8A85BFC87C949438945ADA3?sequence=1 (dostęp: 27.03.2023)
13. Roter, Debra L., et al., Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. Medical care, 1998: 1138-1161.
14. Al-Babtain B., Ejaz C., Abdul Hadi M., Impact of community-pharmacist-led medication review programmes on patient outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Research in Social and Administrative Pharmacy 18.4, 2022: s. 2559-2568.
15. Skowron A. i wsp., Dokumentowanie opieki farmaceutycznej z wykorzystaniem bazy FONTIC. Farmacja Polska 66, 2010: 393-402.

16. Massi-Benedetti, M. The Cost of Diabetes Type II in Europe; The CODE-2 Study. Diabetologia, 45.7, 2002: S1.
17. Raport WHO: Global report on diabetes 2016 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (dostęp 27.03.2023)
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. www.ginasthma.org (dostęp: 27.03.2023)
19. Kinalska I. i wsp., Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP). Diabetologia Kliniczna 5.1, 2004: 1-8.
20. Pagano E., Brunetti M., Tediosi F. et. al.: Costs of diabetes: a methodological analysis of the literature. Pharmacoeconomics 1999; 15: 583–595
21. Yfantopoulos N., Yfantopoulos P., Yfantopoulos J., Pharmaceutical Policies under Economic Crisis: The Greek case Authors. JHPOR. 2016; 2:4–17.
22. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050. Prognoza ludności na lata 2014-2050.
23. Raport OECD "State of Health in the EU. Polska. Profil systemu ochrony zdrowia 2021" https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-12/2021_chp_poland_polish.pdf (dostęp 27.03.2023)
24. Alvarez-Risco A., Arcentales SD-A. et. al., Health Literacy, Pharmaceutical Care, and Population Health. In: Building Sustainable Cities. 2020, s. 83–95.
25. Farmaceuta w Polsce. Ogólnopolskie badania wizerunkowe. Warszawa: 2019.
26. Łazowski J., Podstawy opieki farmaceutycznejw teorii i praktyce aptecznej. Wyd. Farmapress, Warszawa, 2005, 1-220
27. Jaehde U., Radziwill R., Kloft C., Lennecke K., Simons S., Schwalbe O. Farmacja kliczna. Rozdział 16: Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Wrocław: MedPharm Polska: 2014
28. Hepler C. D., The third wave in pharmaceutical education: the clinical movement. Journal of Pharmaceutical Education 51.4, 1987: 369-85.
29. Ustawa z dnia 10 grudnia 2020 r. o zawodzie farmaceuty, Dziennik Ustaw 2021 poz. 97

Znaczenie opieki farmaceutycznej w pracy z pacjentem geriatrycznym

The importance of pharmaceutical care in working with the geriatric patient

Iga Błońska[1], Anna Grajewska[2]*, Edyta Rysiak[2]

[1]Studenckie Koło Naukowe Farmacji Społecznej przy Zakładzie Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[2]Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; anna.grajewska@sd.umb.edu.pl (autor korespondecyjny)

Wprowadzenie

Problem starzenia się społeczeństwa dotyczy nie tylko Polski, ale jest uznawany za problem ogólnoświatowy. Jak podają dane Eurostatu do roku 2050 populacja ludzi starszych w Europie będzie wynosiła około 141 mln, czyli prawie 30% całego społeczeństwa europejskiego [1], z czego, według wyliczeń GUS, 9,6 mln w Polsce do 2030 roku [2]. W perspektywie ogólnoświatowej szacuje się, że populacja osób starszych będzie wynosiła 1,6 mld osób, czyli aż 16,7% całej ludności na świecie [3]. Należy nadmienić, że za osoby starsze według definicji WHO uznawane są osoby od 60 roku życia. Możemy je podzielić na 3 podgrupy: osoby w wieku podeszłym- między 60-75 rokiem życia, osoby w wieku starczym, między 75-90 rokiem życia, oraz osoby w wieku sędziwym do którego należą osoby powyżej 90 roku życia [4].

Nierozerwalnie z procesem starzenia się społeczeństwa połączony jest problem zmian w systemie opieki zdrowotnej, który coraz bardziej ukierunkowuje się na choroby typowe dla tej grupy społecznej. Cechą charakterystyczną populacji 60+ jest występowanie chorób przewlekłych, co prowadzi to do konieczności przyjmowania leków na stałe. Według statystyk Polak, w wieku powyżej 65. roku życia, przyjmuje około 5 leków przepisanych przez lekarza oraz 2 produkty z kategorii suplementy diety lub leki OTC [5]. Przyjmowanie tak dużej

liczby leków jednocześnie obciążone jest ryzykiem występowania interakcji. Dane literaturowe wskazują, że przy jednoczesnym przyjmowaniu 4 preparatów ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynosi 38%, przy przyjmowaniu 7 preparatów - aż 82%, natomiast przyjmowanie 10 preparatów jednocześnie daje nam 100% ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [6]. Wielochorobowość (występowanie 2 lub więcej schorzeń jednocześnie) występująca u pacjentów geriatrycznych, a co za tym idzie wielolekowość (przyjmowanie min. 5 leków jednocześnie) niesie realne ryzyko występowania niebezpiecznych dla zdrowia i życia pacjenta działań niepożądanych. Jednymi z najczęściej występujących problemów lekowych wyróżnia się stany nieleczone, zbędne terapie, przyjmowanie niewłaściwych leków, zbyt niskie dawki przyjmowanych leków, zbyt wysokie dawki leków, występowanie działań niepożądanych i najczęściej występująca niska podatność na interakcje. Zapobieganie występowaniu tych zdarzeń jest kluczowe dla zachowania ciągłości możliwie najlepszego zdrowia i samopoczucia pacjenta oraz jego sprawności. Najważniejszym elementem przeciwdziałania występowaniu działań niepożądanych jest optymalizacja farmakoterapii polegająca na holistycznym podejściu do problemów zdrowotnych pacjentów. Ze względu na szeroką wiedzę z zakresu farmakologii, zrozumienia procesów farmakodynamiki i farmakokinetyki, farmaceuta jest najbardziej wykwalifikowanym z przedstawicieli zawodów medycznych, do sprawowania całościowej opieki nad farmakoterapią pacjenta. Została ona zdefiniowana jako „opieka farmaceutyczna" i z powodzeniem funkcjonuje w wielu krajach Europy. Opieka farmaceutyczna to dla farmaceutów szansa na podjęcie nowej aktywności zawodowej, która jest jednocześnie możliwością pełnej i efektywnej realizacji współpracy farmaceuta-lekarz.

Do krajów, w których opieka farmaceutyczna funkcjonuje od wielu lat, na wysokim poziomie zaliczane są: Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Królestwo Niderlandów, Szwecja, Austria, Australia, Niemcy. Kraje te, pomimo nie-

znacznych różnic w kwestii świadczonych usług opieki farmaceutycznej, przebiegu wdrożenia tych usług oraz systemów komputerowych służących do zapisywania danych z przebiegu wykonywanych świadczeń są doskonałym wzorcem, pomocnym do wprowadzenia i usystematyzowania opieki farmaceutycznej w Polsce [11].

W Stanach Zjednoczonych wydanie leku przez farmaceutę w aptece połączone jest ze sprawdzeniem przez niego potencjalnych interakcji oraz konsultacją farmaceutyczną w przypadku przyjmowania preparatu po raz pierwszy. Wszystkie te czynności są uwzględnione w opłacie za lek [15,16]. Oprócz usługi sprzedaży leków funkcjonuje tam rozwinięty na szeroką skalę przegląd lekowy, w ramach którego farmaceuci przeprowadzają indywidualny wywiad farmaceutyczny. Jego głównym celem jest ogólna optymalizacja farmakoterapii chorego. W trakcie wywiadu specjalista określa m.in. *compliance*, czyli przestrzeganie przez pacjenta zaleceń medycznych, wykrywa działania niepożądane leków, ich interakcje oraz niewłaściwie dobrane dawki preparatów. Warto nadmienić, że w Stanach Zjednoczonych funkcjonuje program zarządzania farmakoterapią (ang. *medication therapy management* – MTM), który obejmuje chorych przyjmujących wiele leków. Program ten zakłada dwa rodzaje przeglądów lekowych: kwartalne przeglądy lekowe (ukierunkowane) oraz coroczne całościowe przeglądy lekowe [16]. Kolejną usługą świadczoną przez amerykańskich farmaceutów jest edukacja i profilaktyka prozdrowotna, w ramach której oferowane są programy pomocy w redukcji masy ciała i rzucania palenia [17]. Ponadto farmaceuci posiadają uprawnienia do wykonywania szczepień ochronnych przeciwko ospie wietrznej, pneumokokom i grypie [18].

Podstawą opieki farmaceutycznej w Wielkiej Brytanii jest system MUR (ang. *Medicine Use Review* – MUR), który polega na prowadzeniu przeglądów lekowych. Podobnie jak w Stanach Zjednoczonych jest on skierowany do pacjentów z problemem wielolekowości, chorujących przewlekle. Polega on na analizie przyjmowanych preparatów, a w razie wykrycia nieprawidłowości poin-

formowania o zaistniałym fakcie lekarza prowadzącego [19]. Oprócz tego farmaceuci sprzedają urządzenia medyczne, a także dokonują ich przeglądu. Ma to na celu określenie sposobu używania sprzętu przez chorego oraz ewentualną korektę nieprawidłowości w użytkowaniu [20]. Po ukończeniu kursu podyplomowego farmaceuci uzyskują prawo do wystawiania recept indywidualnych oraz wydawania leków w przypadku nagłej potrzeby [21]. Farmaceuci posiadają również uprawnienia do wykonywania szczepień profilaktycznych przeciwko grypie. Kolejnymi elementami pracy brytyjskiego farmaceuty w aptece są promocja zdrowego stylu życia, pomoc w rzucaniu palenia oraz przeprowadzanie przeglądu stanu zdrowia pacjentów w wieku 40-74 lata. Przegląd ten jest powstał w celu szybkiego wykrycia czynników predysponujących do zachorowania na choroby sercowo- naczyniowe [20].

Przytaczana przez polską Naczelną Radę Aptekarską definicja opieki farmaceutycznej brzmi następująco „opieka farmaceutyczna jest udokumentowanym procesem, w którym farmaceuta współpracując z pacjentem i lekarzem, a w razie potrzeby z innymi zawodami medycznymi, czuwa nad prawidłowym przebiegiem farmakoterapii w celu uzyskania określonych jej efektów poprawiających jakość życia pacjenta” [7]. Zgodnie z podaną definicją założeniem opieki farmaceutycznej jest poprawa jakości życia pacjenta poprzez indywidualizację farmakoterapii w porozumieniu z lekarzem prowadzącym lub lekarzem specjalistą. Niestety, aktualnie w Polsce, opieka farmaceutyczna nie jest prowadzona w pełnym zakresie, tak jak ma to miejsce w innych europejskich krajach. Procedowane jest wprowadzenie tej usługi medycznej, jednak wymaga to czasu. Początkiem tego procesu jest m.in. Ustawa z dnia 10 grudnia 2020 roku o zawodzie farmaceuty, która jako pierwsza jasno określa usługi, jakie w ramach opieki farmaceutycznej może świadczyć farmaceuta. Do koszyka świadczeń należy:

- prowadzenie konsultacji farmaceutycznych,
- wykonywanie przeglądów lekowych wraz z oceną farmakoterapii i uwzględnieniem problemów lekowych pacjenta,

- opracowywanie indywidualnego planu opieki farmaceutycznych z uwzględnieniem problemów lekowych pacjenta,
- wykonywanie badań diagnostycznych,
- wystawianie recept w ramach kontynuacji zlecenia lekarskiego [8].

Najbardziej popularnym świadczeniem wykonywanym przez farmaceutów w Polsce, oprócz sprzedaży i wydawania leków, jest wystawianie recept farmaceutycznych. Według statystyk, w okresie od kwietnia do października 2020 roku farmaceuci wystawili ich aż 456 766 [9]. W obecnej chwili największy nacisk jest kładziony na wprowadzenie kolejnej usługi- przeglądów lekowych do aptek. Badanie przeprowadzone w 2018 roku przez NFZ określiło, że w grupie pacjentów geriatrycznych (średnia wieku 76 lat), w której wykonano przeglądy lekowe częstotliwość hospitalizacji była blisko 4 krotnie niższa (3,7- krotnie), niż w grupie kontrolnej, w której usługa przeglądu nie była wykonywana [10]. Ograniczenie częstości hospitalizacji, a także konieczności wizyt u lekarzy POZ oraz lekarzy specjalistów w związku z występowaniem działań niepożądanych, które można wykryć w trakcie przeglądów lekowych ma realny wpływ na koszty ponoszone przez płatnika. *Deloitte* szacuje, że konsultacje z farmaceutami w ramach opieki farmaceutycznej mogłyby przynieść NFZ 468,1 mln złotych oszczędności [11]. Badania kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów, dotkniętych działaniami niepożądanymi leków, czyli ADR (ang. ARD- *adverse drug reaction*) przez inne kraje wynoszą, według źródeł, od 15-20% budżetu lecznictwa stacjonarnego [22]. W tym, w Stanach Zjednoczonych, na ten cel przypada 2,013 USD na pacjenta, a w Wielkiej Brytanii 228 GBP na dzień na pacjenta. W ujęciu całorocznym w Stanach Zjednoczonych koszty ponoszone w związku z ARD wynoszą 100 mld USD, a w Wielkiej Brytanii 2 mld GBP. Zatem każde wykrycie działania niepożądanego leku skutkuje oszczędnościami dla systemu ochrony zdrowia.

Barierą do pełnego wprowadzenia opieki farmaceutycznej do polskich aptek jest kwestia finansowa. Wiąże się ona z poniesieniem przez placówki dodat-

kowych kosztów na przygotowanie i wyposażenie stanowisk do opieki farmaceutycznej oraz zatrudnienia kolejnych pracowników- magistrów farmacji, tak, aby apteka mogła nadal sprawnie działać. Należy również podkreślić, że sprawowanie opieki farmaceutycznej wiąże się ze wzrostem liczby obowiązków dla farmaceuty, a także koniecznością dokształcania w tej dziedzinie. Sposób pogłębiania wiedzy z zakresu przeglądu lekowego, umożliwiający wykonywanie tej usługi nadal nie jest jasno określony. Brak jest ogólnodostępnego szkolenia, które pozwalałoby na zdobycie wymaganych kompetencji. Nie jest też jasno określone, kiedy takowe miałoby zostać zorganizowane [23].

Pacjenci geriatryczni, z racji podeszłego wieku, obciążeni są znacznie większym prawdopodobieństwem zachorowania na choroby przewlekłe, dlatego to na nich najbardziej jest skupiona uwaga w kontekście opieki farmaceutycznej. Do najczęstszych chorób osób starszych możemy zaliczyć:

- cukrzycę,
- nadciśnienie tętnicze,
- chorobę niedokrwienną serca,
- niewydolność serca,
- łagodny rozrost gruczołu krokowego,
- nietrzymanie moczu,
- jaskrę,
- zaćmę,
- osteoporozę,
- chorobę zwyrodnieniową stawów,
- chorobę Alzheimera i demencję naczyniopochodną,
- chorobę Parkinsona,
- omamy, majaczenie, nadmierne pobudzenie,
- zespół kruchości [13].

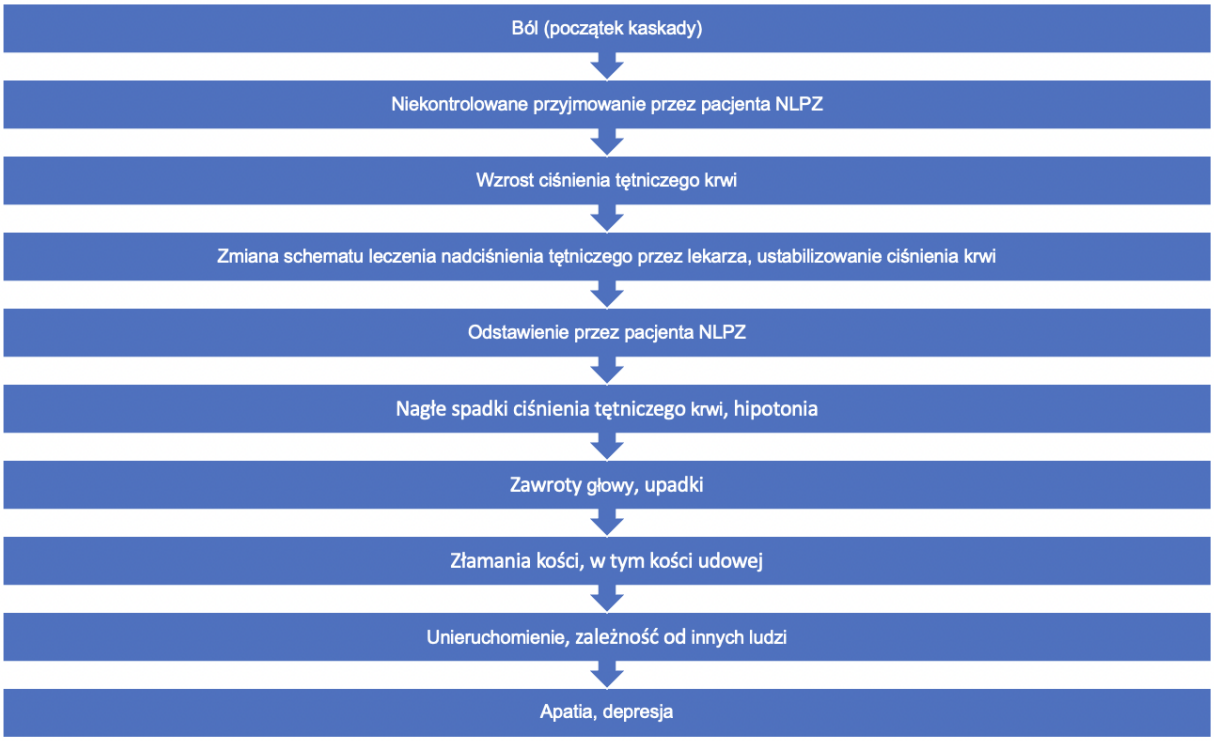
Wszystkie te schorzenia, ze względu na swoją specyfikę oraz grupę wiekową, której dotyczą, wymagają leczenia farmakologicznego. Leczenie to jest

ordynowane przeważnie przez kilku lekarzy specjalistów. Jak zostało wcześniej wspomniane, statystycznie Polak przyjmuje 5 leków oraz 2 produkty z kategorii OTC, co skutkuje 82% ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Udowodniono, że występowanie przewlekłej wielolekowości może wpływać negatywnie na poziom funkcjonowania pacjenta a także jego jakości życia. Jednak należy zaznaczyć istotną różnicę pomiędzy pojęciem polipragmazji i wielolekowości. Te dwa zagadnienia w pierwszej chwili mogą wydawać się tożsame, jednak w rzeczywistości różnią się w sposób diametralny i nie powinny być używane zamiennie. Wielolekowość w przypadku wielu chorych jest niezbędna i korzystna, gdy leczenie pojedynczym lekiem nie przynosi oczekiwanego rezultatu. Wówczas specjalista dobiera kolejne preparaty, uwzględniając ich mechanizmy działania, potencjale interakcje oraz ich farmakokinetykę w taki sposób, aby poprawić efekt terapeutyczny zastosowanego leczenia [24]. Natomiast polipragmazja jest to zjawisko przyjmowania przez pacjenta, w sposób nie nadzorowany przez przedstawiciela zawodu medycznego, wielu środków leczniczych nie tylko z kategorii leków na receptę, ale także leków OTC, suplementów diety i ziół. Łatwy dostęp do preparatów, na które nie wymagana jest recepta, powoduje przekonanie wśród pacjentów geriatrycznych, że nie muszą konsultować ich przyjmowania z lekarzem bądź farmaceutą. Niestety badania dotyczące źródeł wiedzy osób starszych o suplementach diety wskazują, że seniorzy pozyskują wiedzę na ten temat głównie spoza środowiska medycznego- łącznie 57% (30%- reklama, 11% znajomi, 13%- rodzina, 3%- Internet). Zaledwie 32% seniorów stosowanie suplementów konsultuje z lekarzem, a z farmaceutą tylko 11% [25]. Jest to błędne przekonanie, gdyż suplementy diety oraz zioła również mogą wchodzić w interakcje, o których nie informują w jasny sposób ani reklamy telewizyjne, ani znajomi i rodzina. Wprowadzenie powszechnej możliwości odbycia konsultacji farmaceutycznej niewątpliwie wpłynie na poprawę przytoczonych statystyk. Głównym czynnikiem, który zadecyduje o pomyślności tej usługi jest bliskość i stosunkowo łatwa dostępność aptek, o której społeczeństwo przekonało się w trakcie pandemii COVID- 19 [26].

Wskazywana jest istota roli farmaceuty w procesie leczenia, który jako jedyny, ze względu na specyfikę wykształcenia, ma możliwość analizy wszystkich preparatów przyjmowanych przez pacjenta, a także wykrycia potencjalnych interakcji zachodzących między nimi. Do najczęściej występujących interakcji literatura zalicza:

- interakcję lek- pożywienie,
- interakcję lek-lek,
- iInterakcję lek-choroba [13].

Do interakcji lek- pożywienie zaliczamy m.in. interakcję warfaryny z sokiem żurawinowym, która powoduje wydłużenie czasu protrombinowego (czynnika INR) o około 30%, co wpływa na wzrost ryzyka krwawień u pacjenta. Interakcje lek- lek, występują stosunkowo często. Mogą one występować na każdym etapie farmakokinetycznym (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie). Dlatego ich wykrywanie i monitorowanie powinno być kluczowym elementem pracy farmaceuty w obszarze opieki farmaceutycznej. Jedną z przykładowych interakcji tego typu jest interakcja pomiędzy digoksyną a ryfampicyną, która prowadzi do subterapeutycznych stężeń glikozydu, co skutkuje zmniejszeniem biodostępności digoksyny. Przykładem interakcji lek- choroba jest zaburzenie w kontroli nadciśnienia tętniczego u pacjentów, którzy przyjmują leki z grupy NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne). Interakcja ta wynika z fizjologicznego skurczu małych naczyń krwionośnych po przyjęciu leku przeciwbólowego, co powoduje wzrost ciśnienia. Dodatkowo leki te powodują zatrzymywanie jonów sodu oraz wody w organizmie, co pogłębia efekt wzrostu ciśnienia. Czynniki te bardzo często skutkują kolejnymi wizytami u lekarzy specjalistów, w celu obniżenia ciśnienia. Lekarze muszą wówczas zmienić schemat leczenia bądź wypisać kolejne, dodatkowe preparaty. Zjawisko to w medycynie nazywane jest kaskadą lekową i prowadzi do niebezpiecznych powikłań zobrazowanych na poniższej rycinie.

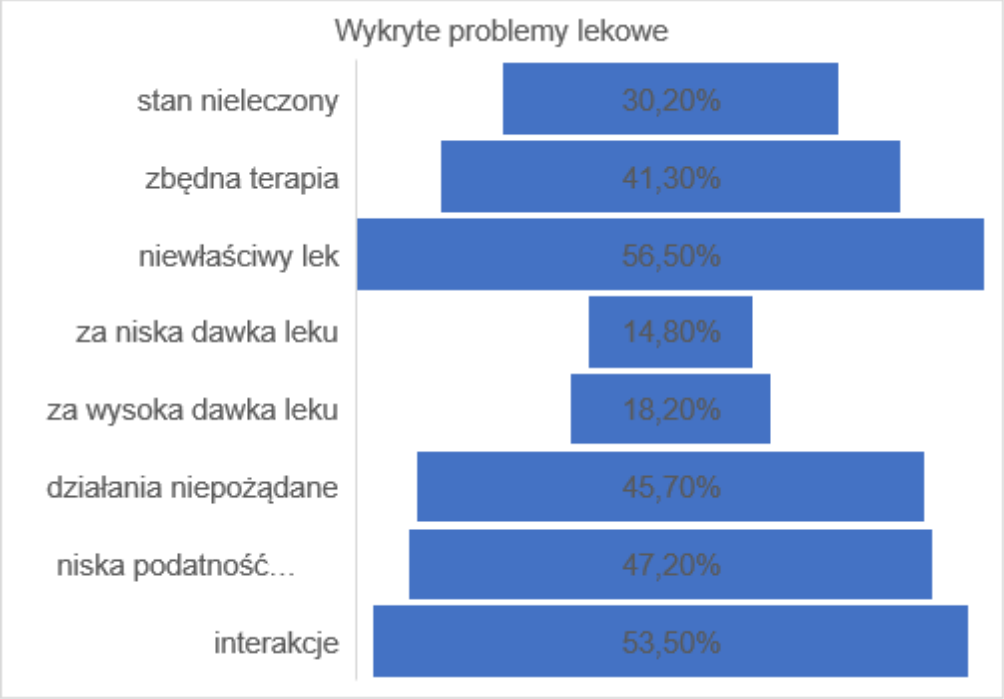


Rycina 1. Kaskada lekowa działań niepożądanych NLPZ, opracowanie własne.

Przedstawiona kaskada lekowa w jasny sposób obrazuje jak poważne konsekwencje niesie przyjmowanie, poza kontrolą medyków, z pozoru bezpiecznych leków, jakimi są preparaty z grupy NLPZ. Wszystkich wymienionych następstw interakcji farmakologicznych w prosty sposób można uniknąć dostosowując lek przeciwbólowy nie kolidujący z lekami na nadciśnienie. Zadanie zamiany preparatu przeciwbólowego należy przypisać farmaceucie sprawującemu opieką farmaceutyczną nad pacjentem.

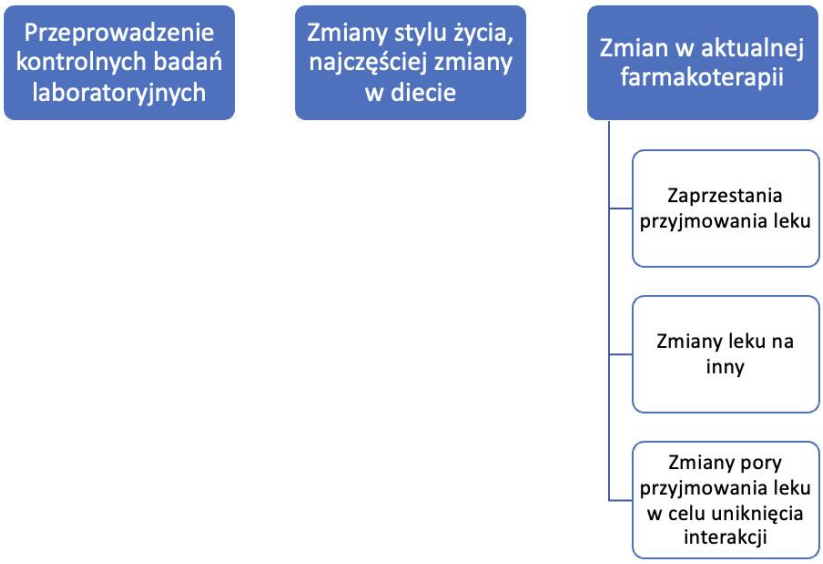
Aby wprowadzić opiekę farmaceutyczną w całej Polsce niezbędne są programy pilotażowe. Jednym z nich jest projektu o nazwie „Opieka farmaceutyczna w geriatrii", którego celem była ocena efektywności opieki farmaceutycznej w kraju. Do badania przystąpiło 291 pacjentów, a średnia ich wieku wynosiła około 75 lat. W chwili rozpoczęcia pilotażu pacjenci przyjmowali średnio

12,3±2,9 leków, w tym – 8,6±3,1 leków kategorii Rp oraz 3,7±2,3 preparatów OTC. Wśród schorzeń, na które najczęściej cierpieli pacjenci były choroby układu sercowo- naczyniowego, choroby układu pokarmowego oraz choroby układu nerwowego. Pacjenci w trakcie projektu odbywali 3 spotkania z farmaceutami, na których omawiany był ich stan zdrowia, aktualna farmakoterapia oraz ewentualne zalecenia jej modyfikacji.



Rycina 2. Problemy lekowe wykryte podczas projektu pilotażowego, opracowanie własne na podstawie „Opieka farmaceutyczna w geriatrii" [14].

Farmaceuci po wykryciu problemów lekowych mieli za zadanie zaproponować rozwiązania mające na celu poprawienie jakości farmakoterapii pacjentów. Do obszarów, których najczęściej dotyczyły rekomendacje można zaliczyć te przedstawione na rycinie 3.:



Rycina 3. Zmiany w farmakoterapii rekomendowane przez farmaceutów.

Ostateczne wyniki projektu okazały się być wysoce pozytywne. 89,2% pacjentów biorących udział w badaniu wyraziło zgodę na proponowane zmiany w farmakoterapii. 80,6% zaopiniowało, że zmiany w farmakoterapii wpłynęły na poprawę ich stanu klinicznego. Ponad 73% lekarzy, których pacjenci wzięli udział w projekcie wprowadziło rekomendowane zmiany w leczeniu [14].

Współpraca w jednym zespole terapeutycznym umożliwia lekarzom i farmaceutom wyeliminowanie problemów lekowych i zwiększenie skuteczności farmakoterapii. Farmaceuta jako specjalista w dziedzinie farmakologii może wspierać pracę lekarza poprzez kontrolę leków stosowanych przez pacjenta. Kolejną istotną kwestią jest zrozumienie, jak ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza co do dawkowania i czasu przyjmowania leków. Wczesne wykrywanie i zapobieganie problemom lekowym nie tylko ma wpływ na skuteczność terapii, ale również wpływają nie tylko na skuteczność terapii, ale także mogą obniżyć

jej koszty. Zatem opieka farmaceutyczna, jako forma współpracy lekarzy i farmaceutów, może szczególnie przysłużyć się starszym pacjentom cierpiącym na choroby przewlekłe.

Podsumowanie

Z uwagi na fakt, że polskie społeczeństwo wykazuje tendencję starzenia się system ochrony zdrowia przechodzi nieuniknione zmiany. Dotyczą one głównie ukierunkowywania się na choroby przewlekłe oraz wielkie zespoły geriatryczne. Pacjenci geriatryczni wymagają szczególnej uwagi ze strony pracowników systemu ochrony zdrowia w odniesieniu do ich wielolekowości i wielochorobowości. Pacjenci geriatryczni mają zaburzoną równowagę organizmu i dużą zmienność osobniczą. Kompleksowa ocena geriatryczna pozwala dostrzec złożoność problemów charakteryzujących osoby w podeszłym wieku i może być wykorzystywana do ukierunkowania postępowania terapeutycznego, w tym do ordynowania leków. Niestety, przeciążony system opieki zdrowotnej oraz brak wystarczającej liczby lekarzy w Polsce nie pozwalają na odpowiedni nadzór nad farmakoterapią tej grupy pacjentów. Prowadzi to do występowania działań niepożądanych, które wpływają negatywnie na stan zdrowia osób starszych. Przepisywanie leków pacjentom geriatrycznym wymaga odpowiedniego rozumienia ich skuteczności u osób starszych, oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, przeprowadzenia szczegółowej rozmowy z pacjentem na temat stosunku korzyści do szkód, podjęcia decyzji o schemacie dawkowania i uważnego monitorowania reakcji pacjenta. Nadzieją na poprawę sytuacji są farmaceuci, którzy są doskonale wykształceni oraz posiadają kompetencje niezbędne do pracy z pacjentem. W związku z tym przeprowadzane są programy pilotażowe, które mają na celu wykazanie korzyści płynących z wprowadzenia opieki farmaceutycznej na szeroką skalę. Do najczęściej wskazywanych zalet wprowadzenia opieki farmaceutycznej zaliczane są: wydłużenie życia pacjenta, wzrost ja-

kości życia pacjenta, oszczędność finansowa dla NFZ, skrócenie kolejek do lekarzy, wzrost świadomości pacjentów na temat prawidłowej farmakoterapii, wykrycie nieprawidłowości w farmakoterapii. Aktualnie zachodzące zmiany prawne oraz wyniki programu pilotażowego „Opieka farmaceutyczna w geriatrii" dają nadzieję na ugruntowanie usługi opieki farmaceutycznej w Polsce, co jak pokazują przytoczone wyżej argumenty, jest konieczne dla sprawnego funkcjonowania systemu ochrony zdrowia.

Piśmiennictwo

1. European Medicines Agency: Draft reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population, 2017.
2. Dragan A.: Starzenie się społeczeństwa polskiego i jego skutki. Warszawa 2011.
3. Quinn H.L., Hughes C.M., Donnelly R.F.: Novel methods of drug ad- ministration for the treatment and care of older patients. Internatio- nal Journal of Pharmaceutics 2016, 512 (2): 366–373.
4. Kulik T.B., Janiszewska M., Piróg E., Pacian A., Stefanowicz A., Żołnierczuk-Kieliszek D., Pacian J. Sytuacja zdrowotna osób starszych w Polsce i innych krajach europejskich. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 2011, Tom 17, Nr 2, 90-95
5. Gryglewska B. (red.), Grodzicki T. (red.): Vademecum geriatrii dla lekarza praktyka, t. I. Gdańsk: Via Medica 2017.
6. Środa z Profilaktyką - 10.02.2021 r. - Polipragmazja, czyli wielolekowość w praktyce, https://nfz-poznan.pl/page.php/1/0/show/16218/ (dostęp: sierpień 2023 r.).
7. Biuletyn Naczelnej Rady Aptekarskiej, Nr IV/17/2007, https://nia.org.pl/dat/magazyn/BiuletynNRA_IV17.pdf (dostęp, sierpień 2023 r.).
8. Ustawa z dnia 10 grudnia 2020 roku o zawodzie farmaceuty, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000097/U/D20210097Lj.pdf (dostęp: sierpień 2023 r.).
9. Recepty farmaceutyczne 2020. Warszawa: Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia; 2020.
10. Raport „Opieka farmaceutyczna- kompleksowa analiza procesu wdrożenia.", Ministerstwo Zdrowia, 2021.
11. Oberska J., Prusaczyk A., Żuk P., Jurewicz B., Guzek M, Bogdan M. Doświadczenia międzynarodowe w kontekście wdrożenia opieki farmaceutycznej w Polsce.
12. Neumann-Podczaska A., Wieczorowska-Tobis K.,Grześkowiak E.: Interakcje lek-lek w geriatrii. Drug-drug interactions in geriatric medicine. GERIATRIA 2013; 7: 238-242.
13. Tuszyński P. K., Cimała- Nowak R. Opieka farmaceutyczna nad pacjentem geriatrycznym. Choroby wieku podeszłego, leki i wytyczne. ISBN: 978-83-66756-33-5.
14. Neumann-Podczaska A., Opieka farmaceutyczna w geriatrii – projekt OF-Senior Pharmaceutical care in geriatrics – the OF-Senior Project. GERIATRIA 2019; Wydanie specjalne: 3-9.
15. Christensen DB, Farris KB. Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research in the US. Ann Pharmacother. 2006; 40(7-8): 1400-1406.
16. Brown L., Seoane-Vazquez E., Pharmaceutical Care in North America. In: Alves da Costa F, van Mil J.W.F., Alvarez-Risco A., The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 145-158.
17. American Pharmacists Association. Pharmacist Scope of Services. Dostępny w internecie: https://www.pharmacist.com/Practice/Practice-Resources/Scope-of-Practice. (Dostęp: 10.03.2022.)

18. Westrick SC, Patterson BJ, Kader MS, et al. National survey of pharmacy-based immunization services. Vaccine. 2018; 36(37): 5657-5664.
19. Pharmacy Services Negotiating Committee. Medication Use Review 2019. Dostępny w internecie: https://psnc.org.uk/services-commissioning/advanced-services/murs/. (Dostęp: 10.03.2022.).
20. Pharmacy Services Negotiating Committee. Advanced Services. Dostępny w internecie: https://psnc.org.uk/services-commissioning/advanced-services/. (Dostęp: 10.03.2022.).
21. Pharmacy Services Negotiating Committee. Funding distribution. Dostępny w internecie: https://psnc.org.uk/funding-and-statistics/funding-distribution/. (Dostęp: 10.03.2022).
22. Świeczkowski D., Bandurska E., Merks P., Krysiński J. Rola farmaceuty i miejsce aptek ogólnodostępnych w monitorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii wyzwaniem dla zdrowia publicznego.
23. Przeglądy lekowe – kursy, nie studia, https://aptekarski.com/artykul/przeglady-lekowe-kursy-nie-studia (Dostęp: 29.08.2023).
24. Biercewicz M., Szrajda J., Haor B., Kędziora-Kornatowska K., Polipragmazja istotnym zagadnieniem w opiece nad pacjentem w wieku podeszłym.
25. Kostecka M. Stosowanie suplementów diety przez osoby w wieku starszym. BROMAT. CHEM. TOKSYKOL. – XLVIII, 2015, 4, str. 758–765.
26. MALEC S., Knyszyńska A., Kleszczewski T., Satisfaction of Polish pharmacists with completed training in the field of qualification and vaccination against COVID-19. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(3):90-97. eISSN 2391-8306. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.013.

Opieka farmaceutyczna a efektywność terapii w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)

Pharmaceutical care and therapeutic effectiveness in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Monika Prończuk[1], Anna Grajewska[2]*, Edyta Rysiak[2]

[1]Apteka Główna, ul. Wyzwolenia 9, 19-100 Mońki
[2]Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; anna.grajewska@sd.umb.edu.pl (autor korespondencyjny)

Wprowadzenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP, z ang. COPD *chronic obstructive pulmonary disease*) jest przewlekłym, heterogennym schorzeniem, w którym występuje postępująca i niecałkowicie odwracalna obturacja dróg oddechowych [1]. Można ją określić jako przewlekłe zapalenie oskrzeli z rozedmą płuc [2]. Charakteryzuje się występowaniem ciągłych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel, odkrztuszanie plwociny i duszność. Pacjenci z POChP skarżą się także na świszczący oddech podczas wydechu, ucisk (uczucie ciasnoty) w klatce piersiowej, częste przeziębienia i przewlekłe zmęczenie. Początkowo kaszel ma charakter przejściowy, ale wraz z postępem choroby zaczyna pojawiać się codziennie rano, a następnie także w innych porach dnia. Podobnie duszność – najpierw pojawia się tylko podczas wysiłku fizycznego, a po pewnym czasie zaczyna mieć miejsce także w momentach spoczynku. W ciągu ostatnich lat zaczęto zwracać większą uwagę na ogólnoustrojowy wpływ POChP i obecnie schorzenie to rozpatruje się już nie jako chorobę samych płuc, lecz jako zespół chorobowy, biorąc pod uwagę jej negatywny wpływ na układ krążenia, układ mięśniowo-szkieletowy, a także na przemianę materii i pośrednio na psychikę chorego. To ogólnoustrojowe działanie wynika

z przewlekłego stanu zapalnego, podwyższonego stresu oksydacyjnego oraz w dużej mierze z niewystarczającego zaopatrzenia organizmu w tlen. Pacjenci z POChP częściej zapadają na choroby współistniejące (m.in. miażdżycę, osteoporozę, depresję), które wpływają na ich stan kliniczny i rokowania [1, 2].

Przyczyny i czynniki ryzyka POChP wynikaja z interakcji gen-środowisko zachodzących przez całe życie danej osoby (GETomics) [1]. Interakcje te mogą prowadzić do uszkodzenia płuc i/lub zmienić ich normalne procesy rozwoju/starzenia się [3]. Główne narażenia środowiskowe prowadzące do POChP to palenie tytoniu oraz wdychanie toksycznych cząstek i gazów pochodzących z zanieczyszczenia powietrza. Badania dowodzą, że częstość występowania POChP jest znacznie wyższa u palaczy i byłych palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi, u osób w wieku ≥ 40 lat w porównaniu z osobami w wieku < 40 lat oraz u mężczyzn w porównaniu z kobietami [4-6]. Palenie papierosów jest kluczowym środowiskowym czynnikiem ryzyka POChP. Palacze wykazują większą częstość występowania objawów ze strony układu oddechowego i nieprawidłowości w czynności płuc niż osoby niepalące. U palaczy stwierdza się również większe roczne tempo spadku FEV1 oraz wyższą śmiertelność POChP [7, 8]. Bierne narażenie na dym papierosowy, znany również jako środowiskowy dym tytoniowy (ETS), może również przyczyniać się do chorób układu oddechowego i POChP [9]. Palenie w czasie ciąży stwarza ryzyko dla płodu, wpływając negatywnie na wzrost i rozwój płuc.

POChP jest istotną przyczyną zachorowalności i śmiertelności ludzi na całym świecie. Jej obciążający wpływ w kontekście ekonomicznym i społecznym jest znaczny i wciąż rośnie [10,11]. Obecnie na świecie choruje na nią około 250 milionów osób [12]. Częstość występowania POChP, zachorowalność i śmiertelność różnią się w poszczególnych krajach. Największe znaczenie ma stopień rozpowszechnienia palenia tytoniu, ale istotne jest też zanieczyszczenie powietrza zarówno na zewnątrz, jak też w miejscach pracy i gospodarstwach domowych (wynikające m.in. ze spalania drewna i innych paliw z biomasy) [13,14].

W Polsce liczba chorych na POChP wynosi około 2 milionów, co oznacza że choruje około 10% Polaków, którzy ukończyli 30 rok życia. Liczba zgonów z powodu POChP w Polsce wynosi około 14 tysięcy rocznie. Przewiduje się, że liczba zachorowań na POChP będzie wciąż rosła w związku z ciągłym narażniem ludności na czynniki ryzyka tej choroby, a także z powodu starzenia się społeczeństwa [15,16]. Obecni POChP zajmuje trzecie miejsce wśród przyczyn zgonów populacji ogólnej [1]. W 2012 roku na POChP zmarło ponad 3 miliony ludzi, co stanowi 6% wszystkich zgonów na świecie [17]. W związku ze znacznym rozpowszechnieniem i ciągłym wzrostem znaczenia, przewlekła obturacyjna choroba płuc stanowi poważne wyzwanie dla publicznego systemu ochrony zdrowia. Wiele osób latami cierpi z powodu POChP i umiera przedwcześnie z powodu tej choroby lub jej powikłań. Szacuje się, że zwiększone rozpowszechnienie palenia w krajach o niskich i średnich dochodach w połączeniu ze starzeniem się populacji w krajach o wysokich dochodach, spowoduje że do 2060 r. liczba zgonów z powodu POChP i powiązanych schorzeń osiągnie ponad 5,4 miliona rocznie [18,19].

POChP jest przyczyną znacznego obciążenia ekonomicznego społeczeństwa. W Unii Europejskiej całkowite koszty bezpośrednie leczenia chorób dróg oddechowych szacuje się na około 6% całkowitego rocznego budżetu opieki zdrowotnej, przy czym POChP odpowiada za 56% (38,6 miliardów euro) kosztów leczenia chorób układu oddechowego [20]. Największą część całkowitego obciążenia systemu opieki zdrowotnej przez POChP stanowią zaostrzenia choroby. W związku z tym, nasilenie ciężkości POChP jest bezpośrednio związane ze wzrostem kosztów opieki. Ekonomicznie i społecznie istotne jest również obciążenie, jakiego doświadczają członkowie rodziny chorego, którzy zapewniają mu opiekę domową [21].

POChP jest chorobą powszechną, której można zapobiegać i którą można leczyć, ale często jest ona niedostatecznie, błędnie lub zbyt późno diagnozowana. Prowadzi to do niewłaściwego leczenia lub zupełnego braku tera-

pii. Pierwsze objawy choroby, takie jak przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny, są często traktowane jako kaszel palacza i bagatelizowane. Sporym problemem jest niska świadomość o tym schorzeniu w społeczeństwie. Często diagnoza POChP zostaje postawiona, gdy choroba jest już w bardzo zaawansowanym stadium. Niezwykle ważne są więc wszelkie działania profilaktyczne i edukacyjne [2].

Od kilkudziesięciu lat na całym świecie rozwijana jest koncepcja opieki farmaceutycznej. Ustawa o zawodzie farmaceuty definiuje ją jako "świadczenie zdrowotne (...), udzielane przez farmaceutę i stanowiące dokumentowany proces, w którym farmaceuta, współpracując z pacjentem i lekarzem prowadzącym leczenie pacjenta, a w razie potrzeby z przedstawicielami innych zawodów medycznych, czuwa nad przebiegiem indywidualnej farmakoterapii" [22]. Badania potwierdzają, iż objęcie pacjentów opieką farmaceutyczną wpływa korzystnie na ich stan zdrowia oraz zadowolenie z opieki medycznej [23-25]. Jej najważniejszą ideą jest zapewnienie optymalizacji farmakoterapii i osiągnięcie możliwie największej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania leków. Kompleksowa opieka farmaceutyczna jest szczególnie ważna u pacjentów z chorobami przewlekłymi, p.POChP. Przyjmują oni zazwyczaj więcej niż kilka leków jednocześnie, a terapia trwa u nich do końca życia. Farmaceuta, posiadając odpowiednią wiedzę i umiejętności, kontroluje proces farmakoterapii, co umożliwia stałe monitorowanie stanu zdrowia chorego i szybką reakcję w przypadku wystąpienia problemów lekowych [2]. Wysoki poziom *compliance* (przestrzegania zaleceń lekarskich), na który wpływa opieka farmaceutyczna, jest jednym z kluczowych czynników warunkujących efektywność terapii [26]. Farmaceuta może więc pełnić bardzo istotną rolę na każdym etapie terapii POChP, przyczyniając się do zwiększenia efektywności leczenia.

Pacjenci chorujący na wczesne stadium POChP często nie niepokoją się zbytnio występowaniem pierwszych objawów i zazwyczaj nie udają się z nimi

do lekarza [1]. Znacznie częściej odwiedzają aptekę, chcąc zakupić leki czy wyroby medyczne mogące pomóc w złagodzeniu kaszlu i podrażnienia dróg oddechowych. Farmaceuta jest często pierwszym przedstawicielem służby zdrowia, który ma kontakt z chorym na POChP i może w odpowiedni sposób zareagować. Istotne jest przeprowadzenie wywiadu z pacjentem, w którym padną pytania m.in. o palenie papierosów, częstotliwość występowania kaszlu, duszność podczas wysiłku. Jeśli farmaceuta zauważa wysokie ryzyko wystąpienia POChP u danej osoby, powinien poinformować go o tym i nakłonić do wizyty u lekarza. Takie działanie farmaceuty może znacznie przyspieszyć diagnostykę i umożliwić wczesne rozpoczęcie terapii, co w przypadku POChP ma kluczowy wpływ na efektywność leczenia.

Odzwyczajenie się od nałogu palenia tytoniu jest najważniejszym i najskuteczniejszym elementem terapii POChP. Niestety, znaczna część pacjentów z POChP nadal pali papierosy, mimo świadomości, że są chorzy (około 40% chorych to obecni palacze) [1, 2]. Takie zachowanie ma negatywny wpływ na progresję choroby i rokowania. Efektywność terapii POChP w dużej mierze zależy od tego, czy pacjentowi uda się skutecznie i trwale zerwać z nałogiem palenia.

Porady udzielane przez lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia znacznie zwiększają odsetek osób, które rzuciły palenie w porównaniu z tymi, które dobrowolnie zainicjowały próbę rzucenia [27]. Nawet krótkie (3-minutowe) okresy poradnictwa nakłaniające palacza do walki z nałogiem poprawiają wskaźniki rzucania palenia. Istnieje związek między intensywnością poradnictwa a sukcesem zaprzestania palenia. Najlepsze wyniki osiągane są dzięki połączeniu farmakoterapii i wsparcia behawioralnego [27-29].

Farmaceuta prowadzący opiekę nad pacjentem z POChP powinien podjąć intensywne działania mające na celu wsparcie chorego w procesie rzucania palenia. Istotne jest zarówno motywowanie pacjenta, jak też wsparcie farmakologiczne. W raporcie GOLD autorzy przedstawili krótkie strategie pomocy pa-

cjentowi chcącemu rzucić palenie. Można je odnieść zarówno do pomocy lekarskiej, jak też opieki farmaceutycznej. Strategie pomocy pacjentowi w ramach opieki farmaceutycznej przedstawiono w tabeli 1.:

PYTAĆ • systematycznie identyfikować wszystkich użytkowników tytoniu podczas każdej wizyty • wdrożyć system, który zapewnia, że podczas każdej wizyty w aptece w ramach opieki farmaceutycznej sprawdzany i dokumentowany jest status palenia tytoni
DORADZAĆ • zdecydowanie nakłaniać wszystkich użytkowników tytoniu do zaprzestania palenia
OCENIAĆ • określić gotowość i uzasadnienie chęci pacjenta do podjęcia próby rzucenia palenia (pomocne może być wypełnienie przez pacjenta testu motywacyjnego wg Schneider)
WSPIERAĆ • udzielać praktycznych porad, • pomóc pacjentowi w uzyskaniu pozaleczniczego wsparcia socjalnego, np. podać numer Telefonicznej Poradni Pomocy Palącym; • zalecać stosowanie zatwierdzonej farmakoterapii (z wyjątkiem szczególnych okoliczności) • dostarczyć materiały uzupełniające, ulotki, broszury o treściach wspierających w rzuceniu palenia
ORGANIZOWAĆ • zaplanować dalszy kontakt, osobisty lub telefoniczny.

Tabela 1. Opracowanie własne na podstawie: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report

Istotne wsparcie w rzucaniu palenia stanowi farmakoterapia. Jej najważniejszym elementem jest nikotynowa terapia zastępcza. Nikotynowa Terapia Zastępcza niezawodnie zwiększa długoterminowe wskaźniki abstynencji od palenia [30] i jest znacznie skuteczniejsza niż placebo. Medycznym przeciwwskazaniem do NTZ jest przebyty niedawno zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu. Jeśli u pacjenta wystąpił incydent sercowo-naczyniowy, leczenie należy rozpocząć po upływie co najmniej 2 tygodni.

W ramach NTZ pacjent ma do wyboru różne typy produktów: guma nikotynowa, inhalator, aerozol do stosowania w jamie ustnej, plaster przezskórny, tabletka podjęzykowa lub pastylka do ssania. Jeśli chory chciałby całkowicie rzucić palenie natychmiast w jednej chwili, zalecane są plastry nikotynowe. W zależności od tego, ile papierosów dziennie palił pacjent, farmaceuta dobiera odpowiednią moc plastrów. Farmaceuta powinien poinstruować pacjenta w zakresie prawidłowego użytkowania plastrów: podkreślić konieczność codziennego naklejania plastra na suchą, czystą, nienaruszoną skórę bioder, ramienia lub tułowia. Pacjent musi wiedzieć, że powinien naklejać plaster codziennie w inne miejsce. Ważną informacją, którą farmaceuta musi przekazać pacjentowi, jest zalecenie całkowitego zaprzestania palenia w momencie zastosowania plastrów.

Niektórzy chorzy nie są w stanie lub nie chcą rzucić palenia całkowicie od razu, lecz wolą stopniowo redukować liczbę wypalanych papierosów. Ta część nikotyny, która nie jest wdychana z papierosów, zostaje uzupełniona za pomocą tabletek do ssania, gum do żucia, spray'u lub inhalatora. Farmaceuta może wpływać na efektywność NTZ przede wszystkim poprzez fachowe poradnictwo w zakresie stosowania danego typu produktu. Istotne jest prawidłowe dobranie dawki, w zależności od ilości wypalanych papierosów oraz dokładne ustalenie i przedstawienie pacjentowi schematu leczenia.

W niektórych przypadkach korzystne może być równoczesne stosowanie więcej niż jednej formy NTZ. Terapia kombinowana powinna zostać zaproponowa-

wana osobom, które powróciły do nałogu palenia pomimo stosowania w przeszłości monoterapii NTZ, a także tym, które nie są w stanie opanować chęci zapalenia papierosa podczas stosowania monoterapii. Oprócz nikotynowej terapii zastępczej pacjenta można wspomagać w rzucaniu palenia także preparatami zawierającymi cytyzynę. W Polsce są one dostępne bez recepty. Aby terapia była bezpieczna i efektywna, farmaceuta powinien dokładnie objaśnić pacjentowi schemat terapii i sposób działania cytyzyny oraz poinformować o konieczności zaprzestania palenia najpóźniej do piątego dnia kuracji.

W ostatnich czasach nasilił się trend używania e-papierosów, zarówno jako alternatywa dla osób chcących rzucić palenie, jak też jako modny gadżet dla młodych ludzi, którzy nigdy wcześniej nie palili. Skuteczność papierosów elektronicznych w zakresie rzucania palenia pozostaje kontrowersyjna. E-papierosy mogą zawierać nie tylko nikotynę, ale także inne substancje chemiczne (m.in. glikol propylenowy, diacetyl, reaktywne formy tlenu), których długoterminowe skutki zdrowotne pozostają w dużej mierze nieznane.

Istotnym elementem profilaktyki zaostrzeń POChP są szczepienie ochronne. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oraz Amerykańskie Centrum Kontroli Chorób (CDC) dla osób chorujących na POChP rekomenduje szczególnie:

- szczepienie przeciwko grypie (jesienią),
- szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 (COVID-19),
- szczepienie przeciwko pneumokokom (zmniejsza częstość występowania zaostrzeń choroby oraz zapaleń płuc wywołanych infekcjami u osób z POChP),
- szczepienie przeciwko błonicy/tężcowi/krztuścowi (Tdap) (u osób, które nie zostały zaszczepione w dzieciństwie),
- szczepienie przeciwko półpaścowi (u osób z POChP powyżej 50 r.ż.) [1].

Szczepienie przeciw grypie może zmniejszyć liczbę poważnych chorób (takich jak infekcje dolnych dróg oddechowych wymagające hospitalizacji) oraz zredukować ryzyko śmierci u osób z POChP. Badania wykazały istotne zmniejszenie całkowitej liczby zaostrzeń u osób zaszczepionych przeciwko grypie w porównaniu do osób, które otrzymały placebo. Szczepienia przeciwko pneumokokom są rekomendowane dla wszystkich osób ≥ 65 lat. Są one również zalecane dorosłym w wieku od 19 do 64 lat, jeśli cierpią na przewlekłą chorobę płuc (POChP, rozedma płuc, astma), a także jeśli palą papierosy. Obecne zalecenie to PCV15, a następnie PPSV23 lub jedna dawka PCV20. Dorośli, którzy otrzymali tylko PPSV23, mogą otrzymać PCV (zarówno PCV20, jak i PCV15) ≥ 1 rok po ostatniej dawce PPSV23 [1].

Farmaceuta podczas wywiadu w ramach opieki farmaceutycznej powinien sprawdzić status szczepień pacjenta i przedstawić mu pełen pakiet zalecanych szczepień.

Farmakoterapia POChP ukierunkowana jest na następujące cele:

- zahamowanie postępu choroby,
- redukcja objawów,
- zwiększenie aktywności fizycznej,
- poprawa jakości życia,
- zapobieganie zaostrzeniom choroby,
- zapobieganie powikłaniom oraz innym niepożądanym zdarzeniom zdrowotnym powiązanym z POChP,
- leczenie zaostrzeń,
- leczenie powikłań,
- obniżenie śmiertelności z powodu POChP [1].

Osoba chorująca na POChP powinna zgłaszać się do lekarza na wizytę kontrolną co najmniej raz w roku, nawet jeśli choroba przebiega bez zaostrzeń. Umożliwi to odpowiednio wczesne rozpoznanie zbliżających się powikłań. Oprócz wizyt u lekarza, wsparciem w leczeniu choroby są też wizyty w ramach

opieki farmaceutycznej. Co najmniej raz w roku pacjent powinien przećwiczyć z farmaceutą technikę inhalacji i omówić przebieg terapii. Farmaceuta, wykonując przegląd lekowy i przeprowadzając z pacjentem wywiad na temat stosowanych przez niego leków bez recepty oraz suplementów diety, ma możliwość zauważenia niekorzystnych interakcji lekowych i innych błędów, które mogą obniżać efektywność terapii [1].

Leki przepisywane przez lekarza będą skuteczne tylko wówczas, gdy pacjent będzie stosował je prawidłowo. Ważne jest również, aby chory miał świadomość, w jakim celu przyjmuje dany preparat i jakie działania niepożądane mogą wystąpić w trakcie terapii. Wszystkie te elementy poprawiają *compliance* pacjenta i mają znaczy wpływ na efektywność leczenia. Opieka farmaceutyczna umożliwia zadbanie o to, aby pacjent otrzymał wszelkie niezbędne informacje na temat swoich leków. W trakcie spotkania z farmaceutą chory może przećwiczyć prawidłowe użytkowanie inhalatorów i upewnić się, że właściwie rozumie schemat dawkowania. Świadomość potencjalnych działań niepożądanych pozwoli zapobiec sytuacjom, gdy pacjent na własną rękę odstawi lek lub ograniczy jego stosowanie obawiając się skutków ubocznych.

Podczas standardowych wizyt chorego w aptece kluczowe jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu, pozwalającego farmaceucie zorientować się w sytuacji pacjenta. Odnotować należy pełny schemat farmakoterapii pacjenta, ale także działania podejmowane w ramach postępowania niefarmakologicznego. Istotne jest sprawdzenie, czy pacjent orientuje się, które leki powinien przyjmować codziennie, a które tylko doraźnie w zaostrzeniach choroby. Niezbędnym elementem wywiadu jest też pytanie o palenie papierosów. W przypadku, gdy chory wciąż pali, farmaceuta powinien skupić się na zmotywowaniu pacjenta do ostatecznego zerwania z nałogiem i wsparciu go poprzez dobór odpowiedniej formy terapii wspierającej.

Pacjenci chorujący na POChP często wykupują w aptece leki na kaszel dostępne bez recepty. Aby leczenie kaszlu było bezpieczne i efektywne, farmaceuta powinien nadzorować dawki oraz pory przyjmowania poszczególnych

substancji. Gdy chory stosuje leki mukolityczne, należy pouczyć go o konieczności odpowiedniego nawodnienia. Pacjent powinien zostać poinformowany, że jednoczesne przyjmowanie leku mukolitycznego z lekiem przeciwkaszlowym może spowodować niebezpieczny zastój wydzieliny. W razie potrzeby należy poinstruować chorego, aby rozdzielił pory przyjmowania tych leków na dzień (lek mukolityczny) i noc (lek przeciwkaszlowy). W przypadku, gdy pacjent stosuje acetylocysteinę, farmaceuta powinien upewnić się, czy chory nie jest w trakcie antybiotykoterapii. Acetylocysteina ogranicza wchłanianie niektórych antybiotków (tetracykliny, aminoglikozydy, cefalosporyny, penicyliny), dlatego pacjent powinien zachować co najmniej 2-godzinny odstęp między przyjmowaniem tych leków.

Wiele leków stosowanych w leczeniu POChP jest podawanych drogą wziewną. Zasadniczy wpływ na efektywność terapii takimi preparatami ma technika inhalacji. Gdy pacjentowi zostaje zaordynowany po raz pierwszy dany produkt leczniczy, farmaceuta w ramach usługi Nowy Lek przedstawia mu zasady prawidłowego użytkowania danego preparatu. Nie wystarczy jednak samo wytłumaczenie – technika inhalacji powinna zostać przećwiczona z pacjentem, tak aby farmaceuta miał pewność, iż chory rozumie sposób postępowania i będzie umiał poradzić sobie ze stosowaniem leku.

Istotnym elementem wpływającym na efektywność terapii POChP jest kontrola jej przebiegu. Lekarz specjalista prowadzący leczenie POChP rzadko otrzymuje informację zwrotną na temat efektywności leczenia. Wizyty kontrolne u specjalisty odbywają się zazwyczaj w długich odstępach czasowych, a wielu chorych w ogóle się na nie zgłasza. (1) Zdarza się , że chorzy samodzielnie podejmują niektóre ważne decyzje, np o zmianie dawki leku lub o przerwaniu terapii. Często już na wczesnym etapie leczenia pojawiają się problemy (np. dotyczące działań niepożądanych leków), które mogą istotnie wpłynąć na kontynuowanie terapii. Opieka farmaceutyczna stwarza możliwość regularnych konsultacji chorego z farmaceutą na różnych etapach terapii, dzięki czemu

udaje się ocenić, czy pacjent ma jakiekolwiek trudności z przyjmowaniem leków oraz czy terapia przynosi efekty.

Czynnikiem osłabiającym efektywność leczenia POChP (oraz innych chorób) jest niska adherencja pacjenta, czyli "stopień, w jakim zachowanie danej osoby – przyjmowanie leków, przestrzeganie diety i/lub wprowadzanie zmian w stylu życia – odpowiada zaleceniom lekarskim". Stopień przestrzegania zaleceń lekarskich to kluczowy element wpływający na efektywność terapii. Chorzy na POChP, którzy nie dostosowują się do zaleceń lekarskich, doświadczają częstszych zaostrzeń, pogorszenia ogólnego stanu zdrowia i obniżenia jakości życia. Podczas prowadzenia opieki farmaceutycznej, farmaceuta może ocenić poziom adherencji chorego poprzez zadanie mu odpowiednich pytań, np.

- Jaki ma Pani/Pan plan leczenia?
- Jak przyjmuje Pani/Pan te leki?
- Jak często zdarza się Pani/Panu zapomnieć o przyjęciu leku? [2].

W przypadku, gdy farmaceuta stwierdza niski stopień adherencji pacjenta, należy dążyć do określenia przyczyny takiego stanu. Mogą to być np.:

- zbyt wysokie koszty leków,
- brak przekonania pacjenta do określonej terapii,
- niezrozumienie zaleceń, np. z powodu bariery językowej między lekarzem a pacjentem,
- zbyt skomplikowany schemat dawkowania leków,
- występowanie działań niepożądanych podczas stosowania leków,
- brak samodyscypliny i zapominanie o przyjmowaniu leku.

Znając przyczynę niskiego poziomu adherencji, farmaceuta może wesprzeć pacjenta w dostosowaniu się do zaleceń i tym samym istotnie wpłynąć na efektywność terapii. Gdy problem stanowi wysoki koszt leków, farmaceuta ma możliwość zaproponować pacjentowi tańsze odpowiedniki lub nawiązać kontakt

z lekarzem i omówić z nim alternatywną ścieżkę terapii, bardziej przystępną dla chorego. Jeśli podczas opieki farmaceutycznej zostaną zidentyfikowane problemy lekowe, farmaceuta w porozumieniu z lekarzem może je wyeliminować i osiągnąć możliwą optymalizację terapii. Podczas wydawania leku pacjentowi z POChP należy poinformować go o możliwych działaniach niepożądanych. Jest to istotne m.in. w przypadku krótko działających B2-mimetyków, które początkowo mogą powodować niepokój, drżenia, kołatanie serca. Objawy te zazwyczaj ustępują po ok. 2 tygodniach. Istnieje ryzyko, że chory odczuwając niepokojące objawy podczas stosowania nowego leku, samodzielnie podejmie decyzję o jego odstawieniu. Właściwa edukacja pacjenta ma więc w tym przypadku kluczowe znaczenie dla efektywności terapii.

Usługa przećwiczenia z farmaceutą użytkowania inhalatorów powinna być adresowana nie tylko do nowych pacjentów, po raz pierwszy stosujących dany preparat, ale również do osób, które używają leków wziewnych od dłuższego czasu. Pomimo doświadczenia, mogą oni nieświadomie popełniać błędy, mające skutki kliniczne. Opieka farmaceutyczna stanowi narzędzie pozwalające nadzorować przebieg terapii i umożliwia zauważenie czynników ograniczających jej efektywność.

W przypadku osób w podeszłym wieku, niepełnosprawnych lub z zaburzoną sprawnością manualną, a także pacjentów z chorobą umysłową, farmaceuta może zalecić przeprowadzenie inhalacji za pomocą komory inhalacyjnej (spejsera). Umożliwi to podanie właściwej dawki leku, a jednocześnie obniży ryzyko działań niepożądanych, takich jak kandydoza jamy ustnej, chrypka, podrażnienie gardła. Istotne jest także wyedukowanie chorego w kwestii użytkowania i konserwacji komory inhalacyjnej.

Podsumowanie

Opieka farmaceutyczna jest ważnym elementem terapii POChP, mającym pozytywny wpływ na jej efektywność. Objęcie chorych na POChP opieką farmaceutyczną umożliwia szybką identyfikację problemów lekowych i ich sprawne rozwiązywanie, co pozwala zapewnić optymalizację i bezpieczeństwo leczenia. Farmaceuta może pełnić istotną rolę zarówno w profilaktyce POChP , wczesnym rozpoznawaniu choroby, jak też na każdym etapie terapii. Opieka farmaceutyczna stanowi ważne narzędzie edukacji pacjentów w zakresie techniki inhalacji, a także umożliwia ocenę doboru typu inhalatora dla danego chorego. Pozwala ona ograniczyć liczbę hospitalizacji oraz zgonów spowodowanych niewłaściwym stosowaniem leków. Wpływa pozytywnie także na *compliance* chorych, czyli stopień przestrzegania przez nich zaleceń lekarskich. Opieka farmaceutyczna ma więc zdecydowanie korzystny wpływ na efektywność terapii POChP oraz na ogólny stan zdrowia pacjentów i ich zadowolenie z opieki medycznej.

Piśmiennictwo

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 Report dostęp przez: https://goldcopd.org (dostęp: 18 sierpnia 2023 r.)
2. Jaehde U., Radziwill R., Kloft C., Farmacja kliniczna. Rozdział 25.3 POChP. Wrocław : Med-Pharm Polska; 2017
3. Agusti A., Melen E., DeMeo DL., Breyer-Kohansal R., Faner R., Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 512-24
4. Ntritsos G., Franek J., Belbasis L., et al., Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and metaanalysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 1507-14
5. Adeloye D., Chua S., Lee C., et al., Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and metaanalysis. J Glob Health 2015; 5(2): 020415.
6. Varmaghani M., Dehghani M., Heidari E., Sharifi F., Moghaddam SS., Farzadfar F., Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. East Mediterr Health J 2019; 25(1): 47-57.
7. Kohansal R., Martinez-Camblor P., Agusti A., Buist A.S., Mannino D.M., Soriano J.B., The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(1): 3-10
8. Agusti A., Faner R., COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. Lancet Respir Med 2018; 6(5): 324-6.
9. Yin P., Jiang C.Q., Cheng K.K., et al., Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet 2007; 370(9589): 751-7.

10. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380(9859): 2163-96
11. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380(9859): 2095-128
12. Agusti A., Melen E., DeMeo D.L., Breyer-Kohansal R., Faner R., Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 512-24.
13. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., et al., An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(5): 693- 718.
14. Salvi S.S., Barnes P.J., Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet 2009; 374(9691): 733-43
15. Martinez F.J., Agusti A., Celli B.R., et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. Am J Respir Crit Care Med 2022; 205(3): 275-87.
16. Mathers C.D., Loncar D., Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3(11): e442.
17. Cho M.H., Hobbs B.D., Silverman E.K., Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 485-96
18. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., et al., Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006; 27(2): 397-412.
19. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060. dostęp przez: https://colinmathers.com/2022/05/10/projections-of-global-deaths-from-2016-to-2060/ (dostęp: 18 sierpnia 2023 r.)
20. Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The global impact of respiratory disease. Third Edition. European Respiratory Society, 2021 dostęp przez: https://www.firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf (dostęp 18 sierpnia 2023 r.)
21. Sin D.D., Stafinski T., Ng Y.C., Bell N.R., Jacobs P., The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(5): 704-7
22. Ustawa z dnia 10 grudnia 2020 r. o zawodzie farmaceuty, Dziennik Ustaw 2021 poz. 97
23. Religioni U., Opieka farmaceutyczna prowadzona w warunkach szpitalnych – wybrane aspekty medyczne i ekonomiczne. Farmacja współczesna 2019; 12: 84-91
24. Abdelhaim E., Awad A., Gismalla A., Evaluation of a hopsital pharmacy-based pharmceutical care services for asthma patients. Pharm Pract. 2008;6(1):25-32
25. Merks P., Białoszewska K., Kozłowska-Wojciechowska M., Usługi farmaceutyczne w Polsce – profil korzystania oraz poziom satysfakcji pacjentów jako czynniki strategiczne przy wprowadzeniu pełnej opieki farmaceutycznej. Farm Pol. 2012;68(12):812-9
26. Jasińska M., Kurczewska U., Orszulak-Michalak D., Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. Farm Pol. 2009, 65(11): 765-771
27. Stead L.F., Buitrago D., Preciado N., Sanchez G., Hartmann-Boyce J., Lancaster T., Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5(5): CD000165.
28. Kottke T.E., Battista R.N., DeFriese G.H., Brekke M.L., Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. JAMA 1988; 259(19): 2883-9.
29. Stead L.F., Koilpillai P., Fanshawe T.R., Lancaster T., Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016; 3: CD008286
30. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. JAMA 2000; 283(24): 3244-54.

FREE OF CHARGE international conference **|**
ACTIVE and **PASSIVE** participation **| HYBRID** event
online and stationary **| LANGUAGE** - English and Polish **|**
EDUCATIONAL CREDITS | certified **WORKSHOPS**

ICYS

INTERNATIONAL CONFERENCE FOR YOUNG SCIENTISTS
"BIOMARKERS OF CIVILIZATION DISEASES"

26TH APRIL, 2024

BRANICKI PALACE, BIALYSTOK

www.umb.edu.pl/en/biomarkery