



gabinet

czasopismo specjalistyczne
kwartalnik

GP

prywatny

leczenie nauka praktyka

20 LAT

Leczenie świerzb

s. 9

Iwabradyna w świetle nowych wytycznych leczenia niewydolności serca

s. 19

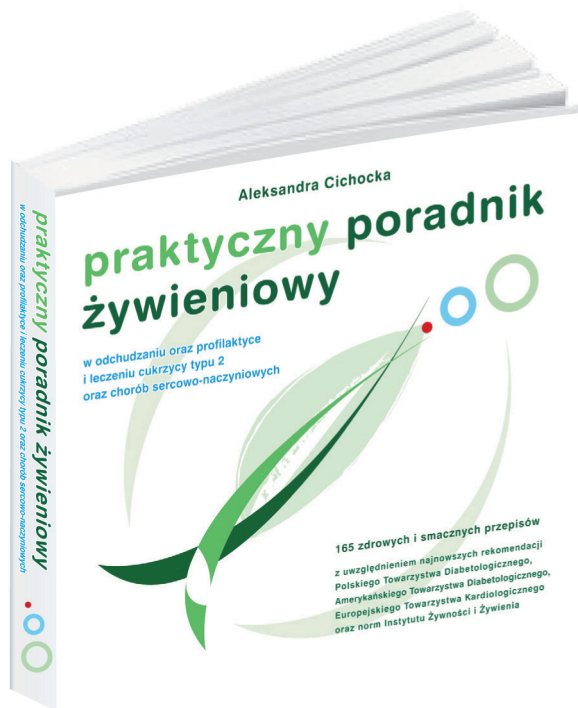
Medycyna podróży – co lekarz rodzinny wiedzieć powinien?

s. 46



Praktyczny poradnik żywieniowy w odchudzaniu oraz profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych

PRZYDATNY W PRAKTYCE LEKARZA RODZINNEGO



165 zdrowych i smacznych przepisów

z uwzględnieniem najnowszych rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz norm Instytutu Żywności i Żywienia

„Praktyczny Poradnik Żywieniowy” Aleksandry Cichockiej doczekał się drugiego wydania już dwa lata po obecności w księgarniach i fakt ten należy powitać z radością i satysfakcją.

Przedstawiono w nim w sposób maksymalnie przejrzysty, praktyczny i bardzo atrakcyjny wizualnie szereg przepisów na potrawy, nierzadko bardzo oryginalne, których spożywanie wspomaga regulację przemiany materii w sposób pozwalający utrzymać masę ciała, a także zapobiegać chorobom układu krążenia.

prof. nadzw. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak
Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Książka jest zbiorem wielu przepisów kulinarnych łatwych do realizacji w naszych warunkach. Są one dostosowane do nawyków żywieniowych w Polsce.

Książka, napisana przystępnym językiem, zawiera wszystkie nowoczesne trendy leczenia żywieniowego chorych na cukrzycę i jest jedną z niewielu pozycji w Polsce o walorach zarówno praktycznych, jak i naukowych.

prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel
Wojewódzki Konsultant ds. Diabetologii,
kierownik Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii i Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



„Gabinet Prywatny”

Redaguje zespół:

Redaktor naczelny: dr n. med. Paweł Lewek**Sekretarz wydawnictwa:**

Alicja Paciorek-Kolbus, apkolbus@medyk.com.pl

Dział reklamy i ogłoszeń:

Monika Strzałkowska (kierownik działu), mstrzalkowska@medyk.com.pl

Wioleta Banaszek-Gierek, wgierek@medyk.com.pl

Dział graficzny: Aleksandra Peczo**Sekretariat:** Danuta Chojnacka (kierownik)**Główna księgowa:** Elżbieta Nurzyńska**Rada redakcyjna:**

dr n. med. Jacek Danowski (Łódź)

prof. dr hab. med. Sławomir A. Dutkiewicz (Warszawa)

prof. dr hab. med. Andrzej Dyduziński (Warszawa)

prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)

prof. dr hab. med. Przemysław Jałowicki (Sosnowiec)

prof. dr hab. med. Maciej Kofban (Szczecin)

prof. dr hab. med. Jerzy Korewicki (Warszawa)

prof. dr hab. med. Eugeniusz Kucharz (Katowice)

prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski (Warszawa)

prof. dr hab. med. Leszek Pączek (Warszawa)

prof. dr hab. med. Aleksander Sieroń (Bytom)

prof. tit. Wanda Smorągiewicz PhD (UQAM-Montreal)

prof. dr hab. med. Henryk Skarzyński (Warszawa)

prof. dr hab. med. Jerzy Szaflik (Warszawa)

doc. dr hab. n. farm. Róża Wiśniewska (Białystok)

prof. dr hab. med. Barbara Krupa-Wojciechowska (Gdańsk)

prof. dr hab. med. Jerzy Woy-Wojciechowski (Warszawa)

prof. dr hab. med. Edward Zawisza (Warszawa)

Redakcja:

Skwer Ks. Kard. S. Wyszyńskiego 5/54

01-015 Warszawa, Polska

tel./fax: 22 666 43 32; 22 664 04 51

e-mail: gp@medyk.com.pl

Infolinia: 801 55 45 42 (linia ulgowa)

Wydawca: Medyk Sp. z o.o.

01-015 Warszawa, Skwer Ks. Kard. S. Wyszyńskiego 5/54

www.medyk.com.pl, e-mail: poczta@medyk.com.pl

Członek „Izby Gospodarczej Medycyna Polska”

i „Izby Wydawców Prasy”

**ISSN 1230-4719**

Copyright: Medyk Sp. z o.o.

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść zamieszczonych reklam, ogłoszeń i artykułów sponsorowanych. Wydawca ma prawo odmówić zamieszczenia reklam i ogłoszeń, jeżeli ich treść lub forma są sprzeczne z charakterem pisma lub interesem wydawcy. Przedruk, kopiowanie lub powielanie w jakiegokolwiek formie, w części lub całości, bez pisemnej zgody wydawcy jest zabronione.

Przed publikacją artykułu redaktor naczelny może w uzasadnionych przypadkach zasięgnąć opinii członka Rady. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania skrótów oraz poprawek stylistycznych.

„Nie ma prawdziwej wolności bez wolnych zawodów”

Jacek Danowski 1992

**Nasza misja**

Udostępnienie lekarzom różnych specjalności forum wzajemnej wymiany rzetelnych faktów i dobrze przemyślanych opinii na temat praktyki medycznej, osiągnięć nauki i działania systemu opieki zdrowotnej.

Nasze tradycje

„Gabinet Prywatny” powstał w roku 1993 jako miesięcznik specjalistyczny adresowany do lekarzy praktykujących prywatnie we własnych gabinetach lub niepublicznych ZOZ-ach. Wydawcą jest prywatna polska firma Medyk sp. z o.o. założona w 1990 roku przez lekarzy i dziennikarzy medycznych dwutygodnika studenckiego „Nowy Medyk” – istniejącego w latach 1953-1990 jedynego ogólnopolskiego czasopisma młodzieży medycznej.

Nasze credo: Medicus medici amicus est**Gabinet Prywatny**
– domena lekarzy aktywnych!**Prenumerata**

Cena pojedynczego numeru 15 zł brutto

Cena w prenumeracie 4 numery 55 zł brutto

(w powyższych cenach zawarty jest podatek VAT 5%)

Prenumeratę można zamówić:

telefonicznie: 801 55 45 42

e-mailowo: prenumerata@gabinetprywatny.com.pl

ze strony: www.gabinetprywatny.com.pl

Konto bankowe:

PKO BP INTELIGO

16 1020 1185 0000 4002 0088 9766

Nakład do 10 000 egz.

**Za prenumeratę „Gabinetu Prywatnego”
otrzymuje się 5 pkt. edukacyjnych****Za opublikowanie artykułu w „Gabiniecie Prywatnym”
autor otrzymuje 20 pkt. edukacyjnych****Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego****3 punkty naukowe za publikację dla czasopisma „Gabinet Prywatny”**

W NUMERZE:**WYWIAD**

- 06** Najczęstszą przyczyną utraty wzroku w Polsce jest jaskra
Rozmowa z dr Iwoną Helemejko

FARMAKOTERAPIA

- 09** Leczenie świerzbu
dr n. med. Aleksandra Batycka-Baran,
dr n. med. Wojciech Baran
- 14** Przeciwwzapalny mechanizm działania kurkuminy – rola w zapaleniu błony naczyniowej oka
lek. med. Agata Prokopiuk,
dr n. med. Paweł Klonowski,
lek. med. Ewelina Balak,
dr hab. n. med. prof. nadzw. Robert Rejdak
- 30** Nowe oblicze ibuprofenu? Doniesienia płynące z badań przedklinicznych i klinicznych
Maciek Świątkiewicz,
dr n. med. Małgorzata Zaremba,
dr hab. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska

KARDIOLOGIA

- 19** Iwabradyna w świetle nowych wytycznych leczenia niewydolności serca
lek. med. Joanna Lewek,
dr hab. n. med. prof. UM Iwona Cygankiewicz,
dr hab. n. med. prof. UM. Jerzy Krzysztof Wranicz

GINEKOLOGIA

- 24** Dylematy menopauzalnej terapii hormonalnej
lek. med. Andrzej Miturski,
dr hab. n. med. Anna Semczuk-Sikora,
prof. zw. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska

PRAKTYKA

- 42** Zarządzanie kryzysem na przykładzie placówki medycznej
Aleksandra Ślifirska

MEDYCyna PODRÓŻY

- 46** Medycyna podróży – co lekarz rodzinny wiedzieć powinien?
dr n. med. Małgorzata Koziarska-Rościszewska

UROLOGIA

- 56** Znaczenie badania PSA w diagnostyce raka stercza – najnowsze doniesienia
Opracował Krystian Gliński

ŻYWIENIE

- 61** Restrykcyjna dieta eliminacyjna i żywienie w leczeniu ADHD
prof. zw. dr hab. med. Paulin Moszczyński,
mgr farm. Anna Moszczyńska-Serafin

**ZAMÓW PRENUMERATĘ
„GABINETU PRYWATNEGO”**

www.medyk.com.pl
lub zadzwoń 801 55 45 42

Wstęp

Drodzy Czytelnicy!

Oddajemy w Wasze ręce nowy, odświeżony numer „Gabinetu Prywatnego”. Zmianę szaty graficznej pisma widać już na pierwszy rzut oka. Idąc z duchem czasów proponujemy Państwu wersję bardziej dojrzałą, podkreślającą wieloletnią tradycję naszego magazynu. Zmiana kolorystyki pisma na stonowane czernie i błękity ma za zadanie podkreślić długoletni charakter pisma, wiążącą się z tym tradycję przekazywania czytelnikom najświeższych danych i ukierunkowanie na naukę. Łączy się to z naszą ideą przedstawiania Państwu zawsze rzetelnych informacji i opinii ekspertów z różnych dziedzin wiedzy medycznej. Odświeżona oprawa graficzna dopełnia obraz pisma nowoczesnego, wiarygodnego, prezentującego dane, które bezpośrednio można zastosować w codziennej praktyce. Począwszy od tego numeru artykuły zawarte w „Gabinecie Prywatnym” przyjmują następujący schemat: każdy zawiera polski i angielski tytuł, streszczenie i słowa kluczowe. Jest to ukłon w kierunku świata nauki, który pozwoli osobom obcojęzycznym zapoznać się z głównymi doniesieniami każdego numeru. Na początku artykułów znajdziecie Państwo imiona i nazwiska autorów z ich jednostkami macierzystymi. Układ artykułów został zmieniony na bardziej przejrzysty, podzielony na odpowiednie sekcje, z kluczowymi informacjami ujętymi w tabelach, dla lepszego zapoznania się z treścią artykułu, gdy nie mamy czasu, by wertować go dokładnie. Na końcu artykułów można znaleźć piśmiennictwo i adres kontaktowy do autora. Wprowadzone zmiany mają za zadanie przybliżyć Państwu „Gabinet Prywatny” jako pismo nowoczesne, otwarte na czytelnika. Mamy nadzieję, że te zmiany przypadną Państwu do gustu, ewentualne uwagi prosimy kierować na adres redakcji.

W niniejszym numerze polecam Państwa uwadze artykuł dr Koziarskiej-Rościszewskiej przedstawiający najważniejsze informacje dotyczące medycyny podróży, w tym aktualny przegląd szczepień ochronnych dla osób podróżujących. O problemach, jakie można napotkać ordynując pacjentkom hormonalną terapię zastępczą, pisze dr Andrzej Miturski. Warto również zwrócić uwagę na artykuł prof. Moszczyńskiego, który udowadnia, że dieta może mieć znaczący wpływ na rozwój ADHD u dzieci. Właściciele placówek medycznych zainteresuje na pewno artykuł Aleksandry Ślifirskiej, która radzi, jak rozmawiać z dziennikarzami, aby wyjść obronną ręką z rodzącego się skandalu.

Miłej lektury!
dr n. med. Paweł Lewek

Najczęstszą przyczyną utraty wzroku w Polsce jest jaskra



Rozmowa z dr Iwoną Helemejko,
specjalistką w dziedzinie leczenia jaskry
z Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

– W Polsce na jaskrę choruje – według statystyk – ok. 800 tys. osób. Niestety, większość z nich o tym nie wie, ponieważ jaskra może rozwijać się bezobjawowo. Co należy zrobić, by jak najwięcej osób zgłaszało się na kontrolne badania okulistyczne? Czy mogą tu pomóc lekarze rodzinni?

Przed wszystkim trzeba pamiętać, że jaskra jest jedną z głównych przyczyn ślepoty w Polsce. Jedynym sposobem spowolnienia lub zatrzymania choroby jest obniżenie ciśnienia śródgałkowego, dlatego tak ważne jest wczesne wykrycie choroby. Obecnie pacjenci nie potrzebują skierowania na konsultację okulistyczną. Jednakże wielokrotnie to właśnie lekarze rodzinni sugerują wizytę u okulisty, gdy pojawiają się na przykład takie objawy jak bóle i zawroty głowy, których pacjenci mogą nie wiązać z jaskrą. Ponieważ każda osoba po 40. r.ż. powinna raz w roku odwiedzić okulistę, to lekarze rodzinni mają tu do spełnienia ważną rolę, zachęcając pacjentów do takich profilaktycznych działań. Warto też przypomnieć, że niektóre postaci jaskry są uwarunkowane genetycznie. W wywiadzie ogólnym zawsze na początku pytamy pacjentów, czy w rodzinie występowała jaskra – lub jeśli nie ma takiej wiedzy – czy ktoś oślepl.

– Czy badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego tonometrem może być Pani zdaniem wykonywane przez lekarza rodzinnego?

Badania ciśnienia śródgałkowego tonometrem bezdotykowym jest procedurą prostą i, po krótkim przeszkoleniu, możliwą do wykonania w gabinecie lekarza rodzinnego. Samo stwierdzenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego przez lekarza rodzinnego wystarczyłoby do skierowania pacjenta do dalszej diagnostyki przez okulistę. Jednak aparat ten jest dość kosztownym urządzeniem i przyznam, że nie słyszałam, by w Polsce lekarze POZ wykonywali wspomniane badanie w swoich gabinetach.

– Jakie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego pozwalają mieć pewność, że pacjent ma jaskrę, a jakie, że jest zdrowy?

Należy pamiętać, że średnia wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego to 16 mmHg plus minus 3. Przyjmuje się, że wartość 21 mmHg stanowi górną granicę normy. Ciśnienie do 30 mmHg – w przypadku braku innych objawów jaskry, takich jak zmiany w polu widzenia i uszkodzenie tarczy nerwu wzrokowego – nazywane jest nadciśnieniem ocznym. Może się również zdarzyć, że przy ciśnieniu

niższym, poniżej 21 mm słupa rtęci, pojawiają się objawy uszkodzenia jaskrowego. Dzieje się tak w przypadku jaskry normalnego ciśnienia. Pacjent powinien być wówczas cały czas pod kontrolą okulisty. Należy pamiętać, że ciśnienie podlega wahaniom dobowym – jest najwyższe rano. Jaskrę rozpoznajemy zawsze, gdy po uwzględnieniu grubości rogówki (pomiar centralnej części rogówki – pachymetria) ciśnienie śródgałkowe wynosi powyżej 30 mmHg.

– Jakie powinno być postępowanie z pacjentem, u którego ciśnienie wewnątrzgałkowe jest podwyższone, ale nie można jeszcze rozpoznać u niego jaskry?

U pacjenta z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym nie rozpoznajemy jaskry wówczas, gdy ma prawidłową ostrość widzenia i brak cech uszkodzenia tarczy nerwu wzrokowego w badaniu pola widzenia. Lekarz rodzinny powinien zachęcać takiego pacjenta do kontroli okulistycznej. W takich przypadkach musi być dodatkowo wykonana gonioskopia – badanie określające kąt przesączania rogówkowo-tęczówkowego. Gdy mamy do czynienia z wąskim lub zamykającym się kątem przesączania, należy wykonać irydotomię.

U pacjentów z otwartym kątem przesączania i brakiem cech uszkodzenia jaskrowego zalecamy regularną kontrolę ciśnienia śródgałkowego, pola widzenia i badań obrazowych tarczy n. II.

– Jeśli jaskra zostanie już zdiagnozowana, jak często pacjenci powinni zgłaszać się do specjalisty?

Każdego pacjenta musimy traktować indywidualnie. Osoby ze świeżo rozpoznaną jaskrą, niestabilnym ciśnieniem śródgałko-

wym powinny być częściej badane. W przypadku tych osób, u których w związku z leczeniem farmakologicznym ciśnienie śródgałkowe jest zadowalające, wizyty kontrolne mogą odbywać się co 3-6 miesięcy. Wymagana jest kontrola ciśnienia śródgałkowego, pola widzenia i badania tarczy nerwu wzrokowego.

– Jakie metody postępowania z jaskrą – w zakresie farmakoterapii, leczenia laserowego i chirurgicznego – są obecnie uznawane za najbardziej skuteczne?

Jedyną skuteczną metodą powstrzymania lub zahamowania uszkodzenia jaskrowego jest obniżenie ciśnienia śródgałkowego o 25% – w odniesieniu do ciśnienia początkowego. Może to aż o 40% obniżyć możliwość progresji jaskry. Metody obniżenia ciśnienia są dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta. Bierzymy pod uwagę typ jaskry, a zwłaszcza to, czy jest to jaskra zamkniętego czy otwartego kąta, ciśnienie wyjściowe, a także wiek pacjenta i dokonane już uszkodzenie nerwu wzrokowego. Ważne są również schorzenia towarzyszące, które mogą być przeciwwskazaniami do danej metody terapeutycznej.

Krople mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Obecnie mamy dostępne krople z grupy beta-blokerów, inhibitorów anhidrazy węglanowej, alfa-2 agonistów i prostaglandyn. Miotyki, czyli pilokarpinę, stosujemy tylko w przypadkach zagrożenia ostrym zamknięciem kąta.

Nie można jednoznacznie stwierdzić, że jedne krople są skuteczne, a inne nie, gdyż obniżenie ciśnienia śródgałkowego w wyniku stosowania leku jest osobnicze. Każda z grup leków ma swoje przeciwwskazania dotyczące

zarówno schorzeń ogólnych, jak i określonego typu jaskry.

W przypadku zabiegów laserowych musimy pamiętać o podziale na jaskrę zamykającego i otwartego kąta. W jaskrze otwartego kąta polecany jest zabieg selektywnej trabekuloplastyki laserowej (SLT), nawet jako terapia pierwszego rzutu. Natomiast w jaskrze zamykającego kąta stosujemy irydotomię laserową jako zabezpieczenie przed ostrym zamknięciem kąta, dawniej zwanym ostrym atakiem jaskry.

Jeśli chodzi o zabiegi chirurgiczne, to za złoty standard uznawana jest trabekulektomia. Mimo wielu powikłań jest metodą najczęściej stosowaną, zwłaszcza z uwagi na efekt końcowy. Operację tę możemy przeprowadzić zarówno u pacjentów z zamkniętym, jak i otwartym kątem przesączenia. Chorych z otwartym kątem przesączenia możemy obecnie operować również przy zastosowaniu niepenetrujących zabiegów przeciwjaskrowych z wykorzystaniem naturalnej drogi odpływu. Wymagają one jednak drogich narzędzi i implantów.

– Czy wspomniane zabiegi muszą być powtarzane? Jaka jest ich skuteczność?

Zabiegi laserowe często wymagają powtórzenia. Zabiegi chirurgiczne też nie są stuprocentowo skuteczne. Największe powodzenie ma trabekulektomia, choć jest obciążona licznymi powikłaniami. Z zabiegów niepenetrujących najczęściej w Polsce jest wykonywana sklerektomia głęboka nieperforująca. Niestety, jest metodą wymagającą od operatora dużej precyzji i zastosowania implantów. Jak wynika z dłuższego badania, nie obniża ona ciśnienia śródgałkowego tak dobrze jak trabekulektomia, jednak podkreśla się zawsze zdecydowanie mniejszą liczbę powikłań w posta-

ci zaćmy, hipotonii, odłączenia naczyniówki, zapalenia wnętrza gałki ocznej.

– Czy wiek pacjentów stanowi ograniczenie do wykonania zabiegów?

Tak naprawdę nie chodzi tu o wiek. Bardziej istotny jest stopień uszkodzenia tarczy nerwu wzrokowego. Przy bardzo dużym uszkodzeniu czasami odступujemy od zabiegu chirurgicznego i decydujemy się na modyfikację leczenia farmakologicznego lub rozważamy cyklofotodestrukcję.

– W jakim kierunku, Pani zdaniem, będzie rozwijało się leczenie tego schorzenia?

Jeśli chodzi o krople przeciwjaskrowe, to w tej chwili obserwuje się tendencję do stosowania kropli bez konserwantów, które są lepiej tolerowane przez pacjentów. Znakomitym rozwiązaniem byłoby stosowanie ich tylko raz na dobę, gdyż pacjenci często zapominają o zakropieniu oczu kilka razy dziennie.

Oczekujemy wynalezienia kropli poprawiających odpływ cieczy wodnistej drogą konwencjonalną przez kanał Schlemma i być może oczyszczenia trabekulum.

Liczymy na nowe systemy dozowania leków uniezależnione od pacjenta.

Oczywiście spełnieniem marzeń pacjentów byłaby terapia genuwa z inaktywacją zmutowanego genu lub dostarczeniem genu uwalniającego lecznicze białko.

W przypadku zabiegów chirurgicznych w jaskrze otwartego kąta największe nadzieje budzą zabiegi odnawiające konwencjonalną drogę odpływu przez kanały Schlemma i kanały zbiorcze – choć są metodami kosztownymi, wymagającymi drogiego sprzętu i drogich implantów.

Rozmawiała Alicja Paciorek-Kolbus

Leczenie świerzbu

Scabies treatment

dr n. med. Aleksandra Batycka-Baran, dr n. med. Wojciech Baran

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM we Wrocławiu

kierownik kliniki: prof. dr hab. Eugeniusz Baran

Zaakceptowano do druku: 20.03.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Świerzb jest pasożytniczą infekcją skóry. Chociaż występuje częściej w grupie osób o niskim statusie socjoekonomicznym, może dotyczyć każdego – bez względu na płeć, wiek czy zamożność. Infekcja przenosi się najczęściej drogą bezpośredniego kontaktu pomiędzy ludźmi, ale możliwa jest także pośrednia droga zakażenia poprzez pościel, bieliznę czy ręczniki. Typową cechą świerzbu jest silny świąd nasilający się w godzinach nocnych i lokalizacja zmian skórnych. Rozpoznanie choroby opiera się na wywiadzie i objawach klinicznych, ale można także zastosować bezpośrednie badanie zeszkrobin naskórka lub histopatologiczną ocenę wycinka skóry. Lekiem pierwszego rzutu jest miejscowa 5% permetyryna – bezpieczna, dobrze tolerowana i skuteczna. Inne preparaty miejscowe stosowane w leczeniu świerzbu to krotamiton, benzoesan benzylu, balsam peruwiański i siarka. Leczenie osób z kontaktu zapobiega rozprzestrzenianiu się infekcji i ponownym zakażeniom świerzbowcem. **Słowa kluczowe:** świerzb, permetyryna, krotamiton.

■ **Abstract:** Scabies is a parasitic infection of the skin. Although it is more common in people with lower socioeconomic status it affects all people regardless of age, sex and socio-economic position. Transmission can occur by either direct physical contact or indirectly through shared clothing, bed linens or towels. Characteristic feature of scabies is an intense pruritus that worsens in the evening and typical localization of skin lesions. Diagnosis is based on a reported history of contact with an infected individual, clinical symptoms, and the presence of skin lesions. Additional useful diagnostic tools are direct microscopic examination of skin scrapes and histological examination. First line treatment is topical 5% permethrin that is in most cases sufficient, safe and well tolerated treatment. Other topical treatment options are: crotamiton, benzyl benzoate, sulphur and balsam of Peru. Treatment of close contacts is necessary to control outbreaks and repeated infestations. **Key words:** scabies, permethrin, crotamiton.

■ Wprowadzenie

Świerzb (*Scabies*) należy do grupy ekto-parazytoz – chorób, w których pasożyty bytują w skórze lub na jej powierzchni. Zachorowalność na tę dermatozę w Europie szacuje się na 0,5 do 2 na 1000 mieszkańców (podczas epidemii: 7-18/1000); zwykle dotyczy ona osób w wieku od 15. do 45. r.ż. Najwięk-

szą częstość zachorowań notuje się jesienią i zimą. Chociaż świerzb występuje częściej w populacji osób żyjących w złych warunkach socjoekonomicznych, może dotyczyć wszystkich ludzi, niezależnie od wieku, płci i statusu; lekarz (a także farmaceuta w aptece) nigdy nie powinien wyłączać możliwości takiego rozpoznania [1].

■ Patogeneza

Świerzb wywołany jest przez świerzbowca ludzkiego (*Sarcoptes scabiei var. hominis*). To pasożyt z rodziny roztocy o wielkości 0,3-0,4 mm (samica; samiec jest nieco mniejszy), owalno-płaskim kształcie i perłowobiałym kolorze. Jednorazowa (dla samicy i samca) kopulacja następuje na powierzchni skóry, następnie ciężarna samica drąży w głąb warstwy rogowej tunel (0,5-5 mm na dobę), w którym pozostawia swoje odchody (*scybala*) i jaja (2-3 na dobę). Po ok. 50 godzinach wykluwają się nimfy, podobne do dorosłych roztocy, które opuszczają tunel i przemieszczają się ku powierzchni skóry. Następują trzy linienia i po 14 dniach dorosły pajęczak jest gotowy do zapłodnienia. Świąd, będący głównym objawem, który odczuwają pacjenci, jest wywołany przez stan zapalny i nadwrażliwość na świerzbowca, jego odchody i jaja [1,2].

Inkubacja w przypadku pierwszej infekcji wynosi ok. 2-6 tygodni, przy następnej tylko 1-3 dni, prawdopodobnie ze względu na szybszą ponowną odpowiedź komórkową na antygeny pasożyta – typ IV reakcji immunologicznej [2,3].

Główną drogą zakażenia dla człowieka jest bliski kontakt fizyczny, przede wszystkim spanie w jednym łóżku (zwłaszcza kontakty seksualne) – świerzb reaguje na ciepło i zapach. Istnieje także możliwość zakażenia poprzez kontakt z pościelą, ręcznikami i bielizną.

Świerzbowiec ludzki jest bardzo wyspecjalizowanym pasożytem, niezdolnym do samodzielnego życia dłużej niż 3-4 doby poza organizmem gospodarza. Świerzbowce zwierzęce są inne genetycznie i nieprzystosowane do pasożytowania u człowieka.

■ Objawy

Wyróżnia się trzy postacie choroby:

- Najczęstszą jest *klasyczna*, wywołwana przez obecność 10-12 roztocy na

skórze. Ma ona powolny i „rozmyty” początek; jest to zwykle intensywny świąd, nasilający się nocą. Pojawiają się także polimorficzne zmiany skórne: grudki, często przyjmujące linijny kształt (o długości kilku milimetrów do kilku centymetrów, z małym pęcherzykiem na końcu), pryzmosy (związane z drapaniem skóry przez pacjenta), pęcherzyki i strupy. Część ze zmian skórnych jest efektem wtórnej osutki będącej, jak się przypuszcza, reakcją alergiczną na świerzbowca. Może dojść do nadkażenia bakteryjnego i pojawiają się wówczas zmiany krostkowe.

Dla rozpoznania niezwykle istotna jest lokalizacja zmian – u dorosłych: przestrzenie międzypalcowe, zgięciowa strona nadgarstków i łokci, fałdy pachowe (i tułowia), sutki (u kobiety), brzuch (wzdłuż linii pasa), dolna część pośladków, okolica anogenitalna (u mężczyzn); u dzieci: szyja, głowa (fałdy zauszne), dłonie i stopy [2].

- Drugą postacią jest świerzb *norweski, inaczej hiperkeratotyczny*, który występuje u osób z immunosupresją, upośledzonych fizycznie i/lub umysłowo albo dotkniętych neuropatią czuciową, u których dochodzi do masywnego namnażania się świerzbowca – od tysięcy do setek tysięcy, a nawet milionów osobników bytujących u jednego chorego. Zmiany skórne w postaci ognisk grubych, nawarstwiających się łusek i rumieni, przypominających czasem łuszczycę, lokalizują się w różnych miejscach (oprócz tych typowych dla świerzbu) i są niezwykle zakaźne [3]. Niemal połowa pacjentów z tą postacią choroby nie odczuwa świądu [4].
- Trzecią postacią jest *świerzb guzkowy (Scabies nodularis)*, który rozwija się u części pacjentów wskutek lokalnej nadwrażliwo-

INFECTOScAB[®] 5% Krem (permetryna) [®]

Gwarancja skuteczności i bezpieczeństwa w walce ze ŚWIERZBEM



Wysoka skuteczność

W badaniach wielośrodkowych wskaźnik wyleczalności przy zastosowaniu **INFECTOScAB[®] 5%** krem wyniósł 95%.¹

Jednorazowa terapia

Jednorazowe zastosowanie kremu zazwyczaj wystarcza do pomyślnego zakończenia leczenia.

Komfort stosowania

INFECTOScAB[®] 5% krem łatwo nanieść i rozprowadzić na skórze oraz łatwo go z niej zmyć.

„INFECTOScAB[®] 5% jest kremem bezwonny, niebrudzącym ubrań, łatwo zmywalnym i kosmetycznie dobrze tolerowanym.”²

Bezpieczeństwo

Nawet przy uszkodzonej barierze skórnej wchłanianie permetryny jest niewielkie. Dlatego stosowanie

INFECTOScAB[®] 5% kremu jest dopuszczane już u niemowląt od 3 miesiąca życia.

Produkt na receptę. **Infectoscab[®] 5% krem w aluminiowej tubie 30 g.**

Substancja czynna: Permetryna. **Skład:** 1 g kremu zawiera 50 mg permetryny. **Substancje pomocnicze:** alkohol cietostearylowy emulgujący (typ A), parafina ciekła, wazelina biała, kwas sorbinowy, woda oczyszczona. **Wskazania:** świerz (zarażenie roztocami świerzbowca). **Dawkowanie i sposób podawania:** wyłącznie do stosowania na skórę. Dorosli oraz dzieci w wieku powyżej 12 lat – nałożyć do 30 g kremu (odpowiada jednej tubce kremu 30 g), dzieci w wieku 6-12 lat: nałożyć do 15 g kremu (odpowiada 1/2 tubki 30 g), dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5 lat – do 7,5 g kremu (odpowiada 1/4 tubki kremu 30 g). Wyżej podane dawkowanie należy traktować jedynie jako wskazówkę. Dawkę preparatu należy dostosować do wskaźni i powierzchni ciała u danego pacjenta. U dorosłych i dzieci powyżej 2 lat krem należy nakładać równomiernie na całe ciało, w tym na przednią powierzchnię szyi, kark, dłonie oraz powierzchnię podeszwy stóp. Nakładanie kremu na twarz i głowę nie jest konieczne, chyba że wykity spowodowane świerzbem występują w tych miejscach. Podczas nakładania kremu należy zwrócić szczególną uwagę na miejsca pomiędzy palcami rąk i stóp (również pod paznokciami rąk i stóp), skórę na nadgarstkach, łokciach, pod pachami, okolice narządów płciowych i pośladki. Dzieci w wieku od 2 do 23 miesięcy mogą być zatem leczone tylko pod nadzorem lekarza. Należy u nich leczyć także skórę twarzy, uszu oraz głowy. Nie należy nakładać kremu na skórę wokół ust oraz okolic oczu. Chronić dzieci przed zlizywaniem kremu z rąk. U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) krem należy stosować w ten sam sposób jak u dorosłych oraz u dzieci powyżej 2 lat, ale krem należy nakładać również na przednią powierzchnię szyi, twarzy, uszu oraz głowy. Aby leczenie było skuteczne, w jego trakcie pacjent nie powinien myć się ani kąpać w wannie czy pod prysznicem. Krem należy pozostawić na skórze przez co najmniej 8 godzin, np. na noc. Jeśli w ciągu ośmiu godzin kuracji pacjent umyje ręce i inne miejsca leczone kremem, krem należy nałożyć ponownie na umyte miejsca. Po upływie co najmniej 8 godzin pozostałości kremu należy usunąć, biorąc prysznic lub myjąc ciało wodą i mydłem. Ponadto pacjent powinien: przycinać krótko paznokcie u rąk i czyścić je dokładnie, zmieniać ubranie, pościel oraz ręczniki codziennie przez 14 dni i prać je w temperaturze co najmniej 60°C, przechowywać ubrania nieprzeznaczone do prania przez kilka dni w plastikowej torbie, dokładnie odkurzać dywany oraz meble tapicerowane. Zazwyczaj wystarcza jednokrotne nałożenie preparatu. Jednakże w przypadku utrzymującego się lub nawracającego zakażenia może być konieczne powtórzenie leczenia po 14 dniach. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną - permetrynę, inne substancje z grupy piretryn lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatu. Nie należy stosować u noworodków i dzieci poniżej 2. miesiąca życia. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** w przypadku nadwrażliwości na chryzantemy lub inne rośliny z rodziny Compositae leczenie należy rozpocząć tylko w razie bezwzględnej konieczności. Alkohol cietostearylowy i kwas sorbinowy mogą powodować reakcje alergiczne lub miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry). Dzieci w wieku od 2 do 23 miesięcy mogą być leczone tylko pod nadzorem lekarza (brak wystarczającego doświadczenia). Unikać kontaktu z oczami, błonami śluzowymi lub z otwartymi ranami (np. jama nosowo-gardłowa, okolice narządów płciowych). **Infectoscab[®] 5%** jest szkodliwy dla wszystkich gatunków owadów oraz organizmów żyjących w wodzie (ryby, rozwielitki, algi). Substancje pomocnicze mogą pogarszać funkcjonowanie, a tym samym zmniejszać niezawodność stosowanych jednocześnie produktów lateksowych (np. prezerwatywy, wkładki domacicznych). **Ciąża i laktacja:** z uwagi na niewystarczające dane dotyczące stosowania leku podczas ciąży oraz karmienia piersią kremu **Infectoscab[®] 5%** nie należy stosować podczas ciąży i laktacji, chyba że jest to absolutnie konieczne. Ze względów bezpieczeństwa matki nie powinny karmić piersią przez 5 dni po zakończeniu stosowania preparatu **Infectoscab[®] 5%**. **Działania niepożądane:** często: świąd, wysypka rumieniowata, mrowienie, swędzenie, uczucie palenia i klucia, suchosć skóry. Powyższe objawy mogą pojawiać się również na skutek samej choroby. W przypadku suchej skóry zaleca się po leczeniu stosowanie środków zmiękczających oraz olejków do kąpieli. Świąd i wypryski po świerzbie mogą utrzymywać się do 4 tygodni po zakończeniu leczenia. Jest to spowodowane reakcją na martwe roztocza świerzbowca. Rzadko: bóle głowy. Bardzo rzadko: uszkodzenia skóry (otarcia naskórka), zapalenie mieszków włosowych oraz zmniejszenie pigmentacji skóry, występowanie duszności, kontaktowe reakcje alergiczne w postaci świądu, zaczerwienienia, pęcherzy lub pokrzywki, a także parostępie, np. uczucie gorąca lub zimna. **Numer zgłoszenia na dopuszczenie do obrotu:** MZ 12813. **Podmiot odpowiedzialny:** Infectofarm Arzneimittel und Cosilium GmbH, Von-Humboldt Str. 1, D-64646 Heppenheim, Niemcy. **Dystrybutor:** Solpharm Sp. z o.o., ul. Zwyczelny 42 lok. 93, 03-938 Warszawa. **www.solpharm.pl, info@solpharm.pl** ¹ Hamm, H. et al.: Therapie der Skabies mit 5% Permethrin-Creme: Ergebnisse einer deutschen multizentrischen Studie. JDDG, 2006, 4; 407-13; ² Haustein, U.F.: Hautarzt, 1991 42,9.

ści na roztocze. Dochodzi do powstania guzkowego odczynu zapalnego w postaci swędzących, brązowo-czerwonych guzków o średnicy do 2 cm, typowo w okolicy anogenitalnej, na podudziach i pod pachami.

Należy także wspomnieć o tzw. *pseudo-świerzbie*, który pojawia się po prawidłowym leczeniu u pacjenta, jego rodziny lub współpracowników (zwłaszcza w ochronie zdrowia). Jest to silne przekonanie o utrzymywaniu się infekcji i zakaźności pacjenta, związane z zaburzeniami w sferze psychologicznej chorych, poczuciem winy, przetrwają reakcją alergiczną na świerzbowca lub niedostateczną wiedzą na temat choroby [3].

■ Diagnostyka

W diagnostyce świerzbu niezmiernie istotny jest dokładny wywiad obejmujący, oprócz informacji dotyczących przebiegu choroby, także kwestie socjoekonomiczne, warunki mieszkaniowe, czy przygodne kontakty seksualne.

Jak już wspomniano, w klasycznej postaci świerzbu niezwykle istotna jest lokalizacja zmian skórnych i na ten aspekt wywiadu lekarz powinien zwrócić dużą uwagę. Należy też pamiętać o charakterystycznym, nasilającym się w nocy świądzie. W niektórych przypadkach obecne są charakterystyczne linijne zmiany skórne (tunele świerzbowców), ułatwiające rozpoznanie.

Bezwzględny potwierdzeniem infekcji jest *wykrycie pasożyta w zmianach chorobowych*. W tym celu pobiera się skalpelem lub igłą zeszkrobiny naskórka ze zmian skórnych i materiał zawieszają w roztworze KOH (ewentualnie w oleju mineralnym). W mikroskopie świetlnym widoczne są roztocza i ich jaja.

Drugą opcją jest *biopsja i badanie histopatologiczne*.

W literaturze opisywane są jeszcze inne metody diagnostyczne, jak np. *dermatoskopia*, *badanie z użyciem tuszu*, który uwidacznia tunele świerzbowca (*burrow ink test*), ale są to jedynie dodatkowe narzędzia ułatwiające rozpoznanie.

U części chorych, zwłaszcza z nasiloną postacią świerzbu, obserwuje się w krążeniu podwyższony poziom IgE i eozynofilię.

W różnicowaniu należy głównie wziąć pod uwagę sytuacje kliniczne przedstawione w tab. 1.

■ Leczenie i profilaktyka

Podstawową zasadą leczenia jest (oprócz oczywiście zajęcia się samym chorym) również leczenie jego rodziny i osób z najbliższego otoczenia, pomimo braku u nich objawów infekcji.

Konieczne jest także pranie pościeli, ręczników i bielizny, tak by temperatura przekroczyła 60°C (przy praniu w niższej temperaturze konieczne jest suszenie w temp >60°C przez ok. 10 minut lub prasowanie). Dodatkowo inne przedmioty i ubrania, które miały kontakt ze skórą chorego należy umyć lub wyprać i nie używać ich przez minimum 4 dni. Niektórzy autorzy za-

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa świądu [1,2,3]

Postacie świerzbu	Różnicowanie
postać klasyczna świerzbu	liszajec
	zapalenie mieszków włosowych
	pokrzywka
	wyprysk kontaktowy
	atopowe zapalenie skóry
	ugryzienia przez inne stawonogi
świerzb norweski	opryszczkowate zapalenie skóry
	fuszycyca
	grzybica
świerzb guzkowy	chtōniaki skóry
	<i>pseudolimfoma</i>

lecają odłożenie noszonej bielizny i uprzednio noszonych ubrań na 2-3 tygodnie [2,3,5].

Lekiem pierwszego rzutu jest 5% *permetryna*, dostępna w Polsce w postaci kremu, którą stosuje się jednorazowo, na całe ciało, a ilość stosowanego preparatu zależy od wieku pacjenta. W przypadkach opornych leczenie można powtórzyć za 8 dni. Lek ten ma mało działań ubocznych, może być stosowany u dzieci, w okresie ciąży i laktacji [2,3].

Drugim dostępnym na rynku miejscowym lekiem jest *krotamiton* w postaci 10% maści i płynu. Jest on mniej skuteczny od permetryny, ale ma znacznie niższą cenę, co sprawia, że może być alternatywą dla niektórych pacjentów.

Inne dostępne na rynku substancje to *preparaty siarki, benzoesan benzylu czy balsam peruwiański* [5].

Jedynym doustnym lekiem przeciwświerbowym jest *iwermektyna*, której 1% roztwór stosuje się w dawce 200 µg/kg dwukrotnie, w odstępie 7 dni. To doskonały preparat w leczeniu świerzbu norweskiego, trudnego do oparowania miejscowymi preparatami. Wśród rzadko występujących działań ubocznych wymienia się: hepatotoksyczność, gorączkę, bóle stawów, obniżenie ciśnienia tętniczego [3,4]. Lek ten nie jest w Polsce zarejestrowany do stosowania u ludzi, a jedynie do leczenia zwierząt.

W przypadku nadkażeń bakteryjnych, po leczeniu świerzbu, należy zastosować *miejscowe lub ogólne antybiotyki*. Jeżeli utrzymuje się przetrwały śwιάd, skuteczne są *słabe miejscowe kortykosteroidy i doustne leki przeciwhistaminowe*, zwłaszcza I generacji [3].

■ Opis przypadku

23-letnia pacjentka zgłosiła się do kliniki celem diagnostyki i leczenia zmian skórnych. Od 2 miesięcy na skórze brzucha i bocznych części tułowia pojawiały się u niej swędzą-

ce grudki i pęcherzyki. Pacjentka podała, że śwιάd wyraźnie nasilał się podczas nocnego wypoczynku. Chora była leczona ambulatoryjnie, z rozpoznaniem wyprysku rozsianego, miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, z niewielką poprawą. Od dwóch tygodni jej partner zaczął uskarżać się na śwιάd w fałdach pachowych. Przy przyjęciu u pacjentki na skórze tułowia widoczne były liczne rumieniowe grudki, niektóre rozdrapane i pokryte strupem.

W badaniu zeszkobin ze zmian skórnych w mikroskopie świetlnym uwidoczniono świerzbowca.

Zastosowano leczenie 5% permetryną w kremie – jednorazowa aplikacja na 8 godzin u pacjentki i jej partnera na skórę całego ciała oraz doustnie klemastynę – 1 tabletkę na noc przez 14 dni oraz emolienty – 2 razy dziennie na zmienioną okolice. Zalecono także wymianę, pranie i kwarantannę pościeli, bielizny i ręczników, zgodnie z wytycznymi dla leczenia świerzbu. Podczas wizyty kontrolnej po 14 dniach zaobserwowano ustąpienie zmian skórnych u pacjentki, widoczne były pojedyncze ogniska hiperpigmentacji pozapalne. Śwιάd u pacjentki i jej partnera ustąpił całkowicie.

■ Piśmiennictwo:

1. Currier RW, Walton SF, Currie BJ. Scabies in animals and humans: history, evolutionary perspectives, and modern clinical management. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1230: E50-E60.
2. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Dermatologia Braun-Falco*. Tom I. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010.
3. Schmidt E, Levitt J. Dermatologic infestations. *Int J Dermatol* 2012; 51: 131-141.
4. Hengge U, Currie B, Jager G i wsp. Scabies: a ubiquitous neglected skin disease. *Lancet Infect Dis* 2006; 5: 269-279.
5. Szepletowski J, Reich A. *Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008.

Adres Autorki: dr n. med. Aleksandra Batycka-Baran
ola.batycka@interia.pl

Przeciwzapalny mechanizm działania kurkuminy – rola w zapaleniu błony naczyniowej oka

Anti-inflammatory properties of Curcumin and its role in uveitis

lek. med. Agata Prokopiuk, dr n. med. Paweł Klonowski, lek. med. Ewelina Balak, dr hab. n. med., prof. nadzw. Robert Rejda
 Klinika Okulistyki Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
 kierownik kliniki: dr hab. n.med. prof. nadzw. Robert Rejda

Zaakceptowano do druku: 29.03.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Kłącze kurkumy jest dobrze znaną indyjską przyprawą, od dawna stosowaną w medycynie ajurwedyjskiej w leczeniu chorób o podłożu zapalnym. Badania dowiodły, iż kurkumina ma właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, antyoksydacyjne, immunomodulujące oraz przeciwzapalne. Hodowle komórkowe, badania na zwierzętach oraz badania kliniczne wskazują, iż kurkumina może mieć zastosowanie w leczeniu wielu przewlekłych chorób zapalnych, w tym chorób oczu. **Słowa kluczowe:** kurkumina, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie.

■ **Abstract:** Curcuma longa is a well-known Indian spice used in Ayurvedic medicine as a treatment for inflammatory conditions. Researchers have shown curcumin to have antimicrobial, antiviral, antifungal, antioxidant, immunomodulatory and anti-inflammatory properties. Cell cultures, animal studies, clinical trials indicate that curcumin may play an important role as a therapeutic factor in many chronic inflammatory diseases including ocular diseases. **Key words:** curcumin, uveitis, inflammation.

■ Wprowadzenie

Kłącze kurkumy (turmerik, ostrzyż długi, *Curcuma Longa* Linn.) jest od dawna znanym w medycynie ajurwedyjskiej lekarstwem o działaniu przeciwzapalnym.

Pierwsze wzmianki pojawiły się już w 1280 r. w dziennikach podróży Marco Polo, podczas jego podróży do Indii i Chin, a do Europy kurkuma została przywieziona z Indii przez arabskich handlarzy w XIII w. [1].

Łacińska nazwa *Curcuma* pochodzi od arabskiego słowa „kourkoum”, które było

oryginalną nazwą szafranu [2]. Z racji swojego smaku i żółtego koloru w Europie stała się znana jako „indyjski szafran” i do tej pory jest stosowana jako jego tańszy zamiennik. Jest uznanym, bezpiecznym barwnikiem żywnościowym, w międzynarodowym systemie numeracji dodatków do żywności oznakowanym kodem E100 [3].

Curcuma longa należy do rodziny imbirowatych (Zingiberaceae) i jest jednoliścienną rośliną zielną. Jej korzenie mają intensywną żółtą barwę i podobne są do

korzeni imbiru. Liście mogą osiągać do 1m długości, a 10-15-centymetrowe kwiaty kwitną od późnej jesieni do lata, aczkolwiek nie owocują.

Obecnie znanych jest około 120 gatunków kłącza kurkumy. Najbardziej popularnym jest *Curcuma longa*, ale również *Curcuma aromatica* i *Curcuma xanthorrhiza* są szeroko rozpowszechnione. Do swojego wzrostu roślina wymaga ciepłego, wilgotnego klimatu i dużej podaży wody, dlatego też występuje głównie w strefie tropikalnej i podtropikalnej: Indiach, Chinach i południowo-wschodniej Azji.

Głównym składnikiem ostryżu długiego jest kurkumina (diferuloilmetan) – to kurkuminoid odpowiedzialny za intensywną żółtą barwę kłącza oraz za właściwości lecznicze. Po raz pierwszy został zidentyfikowany przez Lampego i Mitobędzką w 1910 r. [4].

Poza tym w skład kłącza kurkumy wchodzi: demetoksykurkumina i bisdemetoksykurkumina, olejki eteryczne – tumeron, atlanton i zingiberon, a także cukry, białka i żywice [rycina 1].

W piśmiennictwie opisanych jest wiele właściwości kurkuminy, m.in. przypisuje się jej działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwnowotworowe, antyoksydacyjne oraz immunomodulujące i przeciwzapalne [5-9].

Coraz częściej w literaturze pojawiają się doniesienia, iż czynnikiem spustowym wielu chorób jest proces zapalny i zaburzenia w wydzielaniu czynników pro- i przeciwzapalnych na poziomie molekularnym. Badania przeprowadzone na hodowlach komórkowych i modelach zwierzęcych, a także próby kliniczne fazy II i III wykazały, iż kurkumina ma udowodnione działanie przeciwzapalne i może okazać się potencjalnym lekarstwem mającym zastosowanie w wielu przewlekłych chorobach o podłożu zapalnym, np. zapaleniu jelit, stawów, trzustki, cukrzycy typu 1, marskości wątroby, stwardnieniu rozsianym, łuszczycy, zapaleniu błony naczyniowej oka oraz w niektórych chorobach nowotworowych [7-8].

SonoScape

tel. 501 150 150
e-mail: biuro@sonomedical.pl
www.sonomedical.pl

SONOMEDICAL
AUTORYZOWANY DYSTRYBUTOR **BeneDesign**



A5

cena już od 11 800 zł

Głowica liniowa 5-12 MHz, konweksowa 2-6 MHz. Dwa gniazda głowic, 12" monitor LCD, nowoczesny design, doskonała mobilność, masa tylko 6 kg.



S2

cena już od 35 800 zł

Głowica liniowa 5-15 MHz, kolorowy i Power Doppler, Doppler spektralny, obrazowanie harmoniczne THI, technika skrzyżowanych ultradźwięków, dwa gniazda głowic, oprogramowanie w języku polskim.

S20

Aparat z 192-elementowymi głowicami konweksową 2-6 MHz, liniową 5-15 MHz oraz endowaginalną 4-11 MHz o kącie obrazowania 200 stopni. Obrazowanie Kolor, Power, PW, CW Doppler oraz 4D, technologia skrzyżowanych ultradźwięków, obrazowanie panoramiczne. Z dwiema głowicami już od:

79 800 zł PLN brutto

Oferta w ramach puli promocyjnej ważna do 31.06.2013



Celem niniejszej pracy jest charakterystyka właściwości przeciwzapalnych kurkuminy oraz jej możliwe zastosowanie w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka.

Etiologia, patogeneza, leczenie zapaleń błony naczyniowej

Błona naczyniowa jest pośrednią warstwą okrywającą gałkę oczną. Zalicza się do niej tęczęwkę, ciało rzęskowe oraz naczyniówkę. Najczęstszym typem zapalenia jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, czyli zapalenie tęczęwki oraz zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego. Stanowi ono 75% wszystkich zapaleń. W dalszej kolejności występują: zapalenie części pośredniej i tylnej. Ze względu na czas trwania choroby możemy wyróżnić ostre, przewlekłe oraz nawracające zapalenie błony naczyniowej. Zapalenie może mieć podłoże bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze, autoimmunologiczne oraz idiopatyczne.

Początek choroby najczęściej charakteryzuje nagły jednostronny ból gałki ocznej, światłowstręt, zaczerwienienie gałki ocznej z towarzyszącym łzawieniem. Żrenica jest zwężona, na śródbłonku rogówki pojawiają się osady, a w cieczy wodnistej i ciele szklistym komórki zapalne. W wybranych przypadkach może się pojawić włóknik w komorze przedniej lub też ropostek.

Postępowanie w zapaleniach błony naczyniowej obejmuje leczenie przyczynowe oraz przeciwzapalne i immunosupresyjne w przypadkach o podłożu autoimmunologicznym.

W konwencjonalnej terapii stosuje się steroidy miejscowo, w iniekcjach okołogałkowych, doszklistkowych lub też podaje się ogólnie. W stanach niereagujących na leczenie lub w przypadku istniejących prze-

ciwowskazań do podania leków steroidowych, zastosowanie znajdują antymetabolity: azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetilu; inhibitory limfocytów T1: cyklosporyna, takrolimus. Ponadto trwają badania nad zastosowaniem leków biologicznych, takich jak daklizumab (antagonista receptora IL2), infliksimab, adalimumab (przeciwciała monoklonalne przeciw TNF- α) w terapii zapaleń błony naczyniowej oka [10].

Właściwości chemiczne kurkuminy

Kurkumina to bis- α , beta-nienasycony beta-diketon. Jej masa cząsteczkowa wynosi 368,38, a chemiczna formuła to $C_{21}H_{20}O_6$. W warunkach fizjologicznych istnieje w równowadze jako forma enolowa i diketonowa. Ten lipofilny polifenol jest łatwo rozpuszczalny w etanolu i acetonie, ale trudno rozpuszczalny w wodzie [3].

Badania na zwierzętach wykazały, iż kurkumina trudno wchłania się w przewodzie pokarmowym, podlega szybkiemu metabolizmowi, ulega procesom sprzęgania w wątrobie i jest wydalana z kałem, dlatego też jej biodostępność jest znacznie ograniczona. W celu zwiększenia jej przyswajalności wielu naukowców stara się opracować metodę zwiększającą jej absorpcję. Istnieją dowody, iż piperyna, alkaloid pieprzu czarnego (*Piper nigrum*) i pieprzu długiego (*Piper longa*) zwiększa biodostępność kurkuminy nawet o 154% [3]. Jest to związane z inhibicją przez piperynę procesów glukuronidacji w wątrobie oraz hamowaniem metabolizmu jelitowego kurkuminy [8]. Inną metodą, podlegającą obecnie intensywnym badaniom, jest sprzęganie kurkuminy z fosfolipidami. Powstały kompleks kurkumina-fosfatydylocholina (Meriva) ulega łatwiejszej inkorporacji przez lipofilne błony

komórkowe, co skutkuje jego większą biodostępnością niż postaci niezwiązanej po podaniu doustnym, wyższym stężeniem w/w kompleksu w surowicy i ponadto jego dłuższym utrzymywaniem się [3].

Być może nanotechnologia okaże się przełomowym rozwiązaniem. Shaikh i wsp. opracował metodę zamykania kurkuminy w nanocząsteczkach techniką emulsji, co pozwala uzyskać 9-krotny wzrost biodostępności kurkuminy po jej podaniu doustnym [11].

Z kolei Tsai i wsp. uzyskał 22-krotny wzrost biodostępności kurkuminy po opracowaniu nanopreparatu kurkuminy z polimlekowym kwasem glikolowym [3].

■ Przeciwwzpalny mechanizm działania kurkuminy

Działanie przeciwzapalne kurkuminy zostało potwierdzone w licznych badaniach *in vitro* i *in vivo*. Niestety, mechanizmy jej oddziaływania nie są do końca jasne. Obecnie uważa się, że jest ona wysoce plejotropową cząsteczką, zdolną do interakcji z licznymi komórkami biorącymi udział w procesie zapalnym, o potencjalnie różnym punkcie uchwytu działania.

Moduluje odpowiedź zapalną poprzez hamowanie aktywności cyklooksigenazy 1 (COX-1), cyklooksigenazy 2 (COX-2), lipooksygenazy, indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS) oraz interferonu gamma [1,3,5,7,12-13]. Najprawdopodobniej osiągnane jest to poprzez supresję aktywności jądrowego czynnika kappa B (NF- κ B) [3,6,8,13-14]. Jest on wszechobecnie występującym czynnikiem transkrypcji, związanym z regulacją odpowiedzi zapalnej, proliferacją komórek, transformacją komórek, angiogenezą, a także nowotworzeniem [5,15].

Kurkumina zmniejsza również aktywność kinaz aktywowanych mitogenami oraz kinazy Janusa [3], co wg niektórych badaczy może być jedną z potencjalnych dróg działania przeciwzapalnego kurkuminy.

Ponadto hamuje produkcję cytokin prozapalnych: TNF alfa, białka chemo-taktycznego dla monocytów, interleukiny 1,-2,-6,-8,-12, metaloproteinaz macierzy (MMP-1,-9,-13), a także moduluje aktywność limfocytów T, B, makrofagów, neutrofilii, komórek NK i komórek dendrytycznych [1,3,5,13-14].

W wyniku terapii kurkumina wykazano również blokowanie adhezji monocytów do komórek śródbłonna oraz hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych nadrodziny immunoglobulin ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 [6].

Jeśli chodzi o procesy zapalne w chorobach ocznych, obecnie istnieje pogląd, iż odpowiedzialne za nie są głównie komórki gleju i mikrogleju [15]. Kurkumina wpływa na aktywowane proliferatorami peroksyosomów receptory gamma (PPAR- γ), które są ligandozależnymi czynnikami transkrypcyjnymi regulującymi ekspresję genów. Doniesienia naukowe ostatnich lat sugerują udział receptorów PPAR- γ w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej, a w szczególności ich wpływ na przebieg reakcji zapalnej [15,16]. Działanie receptorów PPAR- γ kontroluje odpowiedź komórek mikrogleju, tym samym ograniczając proces zapalny [15,17-18]. Agoniści receptorów PPAR- γ , oddziałując poprzez komórki gleju i komórki układu odpornościowego, modulują nabytą i wrodzoną odpowiedź immunologiczną i mogą wywierać olbrzymi efekt na kaskadę procesów zapalnych.

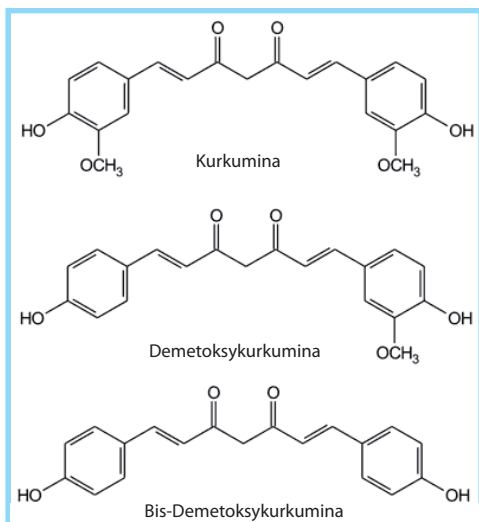
Terapia kurkumina

Do tej pory piśmiennictwo podaje niewiele publikacji, które by udowodniły terapeutyczne zastosowanie kurkuminy w zapaleniu błony naczyniowej oka.

Lal i wsp. już w latach 90. przeprowadził badanie na temat skuteczności zastosowania kurkuminy w leczeniu przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej [19]. Do badania włączył 53 pacjentów, z czego tylko 32 ukończyło 3-miesięczne badanie.

Pacjenci podzieleni zostali na dwie grupy, pierwsza (n=18) otrzymała jako jedyny lek kurkuminę w dawce 375 mg doustnie, druga (n=14) dodatkowo otrzymała leczenie przeciwgruźlicze, z racji silnej reakcji PPD u probantów. U wszystkich pacjentów z grupy pierwszej zaobserwowano poprawę, podczas gdy w grupie drugiej pozytywną odpowiedź uzyskano tylko u 86% pacjentów. 3-letni okres obserwacji wykazał nawrót choroby u 55% pacjen-

Rycina 1. Struktura chemiczna kurkuminy (diferuloilmetan), demetoksykurkuminy i bis-demetoksykurkuminy



tów z grupy pierwszej i tylko u 36% osób z grupy drugiej. Na podstawie badania wynioskowano, iż leczenie kurkumina przynosi efekty porównywalne do zastosowania kortykosteroidoterapii, aczkolwiek jest pozbawione jakichkolwiek działań niepożądanych [19].

Na większej grupie populacyjnej podobne badanie przeprowadził Allegrì i wsp. Oceniał częstotliwość nawrotów zapalenia błony naczyniowej przed i po rocznej terapii kurkumina związanej z fosfatydylocholina (Meriva) oraz satysfakcję pacjentów z zastosowanej terapii.

Do badania włączono pacjentów, którzy mieli częste nawroty stanu zapalnego w ostatnich dwóch latach obserwacji. Z zakwalifikowanych 122 pacjentów badanie ukończyło 106 pacjentów. Okres terapii trwał 12 miesięcy. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy w zależności od etiopatologii zapalenia błony naczyniowej. Pierwszą grupę stanowiły osoby o autoimmunologicznym podłożu (n=56), drugą o herpetycznym podłożu (n=28), a trzecią o nieznanym podłożu (n=22). Jako leczenie wspomagające konwencjonalnej terapii wszyscy uczestnicy badania przyjmowali doustnie preparat Norflo (Eye Pharma Co, Italy), zawierający 600 mg Merivy (Indena, Milano, Italy) w dawce 2 tabletki dziennie podczas całego okresu obserwacji. Ogólna terapia lekami steroidowymi, przeciwwirusowymi, przeciwprzeziwiotniakowymi oraz leczenie miejscowe preparatami steroidowymi, cykloplegicznymi i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi została utrzymana.

Po rocznym okresie terapii stwierdzono, iż całkowita liczba nawrotów zapalenia zmalała z 275 do 36, co dało poprawę

w 88%. Tylko u 19 pacjentów ze 106 po leczeniu zaobserwowano nawrót zapalenia. Co więcej, w każdej grupie wyniki osiągnięty poziomy istotności statystycznej [15].

Subiektywna ocena pacjentów również była pozytywna. Podali oni mniejsze nasilenie dolegliwości typu: ból gałki ocznej, zamglone widzenie, nastryk spojówki gałkowej. Aż 86% pacjentów miało lepsze ogólne samopoczucie już po 4-6 tygodniach terapii. Tylko u jednego pacjenta zanotowano objawy uboczne pod postacią zaburzeń żołądkowych związanych z istnieniem GERD.

Na podstawie powyższych badań z całą pewnością można stwierdzić, iż kurkumina jest potencjalną alternatywą dla konwencjonalnej terapii zapalenia błony naczyniowej oka, a jej główną zaletą jest niski odsetek działań niepożądanych.

Wnioski

Różnorodne mechanizmy oddziaływania kurkuminy na poziomie molekularnym czynią z niej substancję o dużej sile działania przeciwzapalnego i immunomodulującego. Dlatego też jej potencjalne możliwości cieszą się ogromnym zainteresowaniem w świecie naukowym, co potwierdzają liczne badania kliniczne fazy II i III.

Główną przeszkodą w zastosowaniu terapii kurkuminy jest jej niska biodostępność, aczkolwiek w licznych pracach naukowcy badają sposoby zwiększenia jej absorpcji, tym samym potęgując efekt terapeutyczny.

Pomimo że istnieją tylko pojedyncze doniesienia o przydatności i efektywności terapii kurkuminy w zapaleniu błony naczyniowej oka, wyniki zakończonych badań klinicznych są obiecujące, a obecnie trwające badania powinny w pełni wyjaśnić mechanizmy

działania przeciwzapalnego i potwierdzić jej cenną rolę w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych, w tym chorób oczu.

Piśmiennictwo:

1. Esatbeyoglu T., Huebbe P., Ernst I.M.A. I wsp. Curcumin- from molecule to biological function. *Angew. Chem.* 2012, 51, 5308-5332.
2. Scartezzini P., Speroni E., Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *J.Ethnopharmacol.* 2000, 71, 23-43.
3. Basnet P., Skalko-Basnet N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules* 2011, 16, 4567-4598.
4. Lampe V., Mitobędzka J. No title available. *Ber Dtsch Chem Ges* 1913, 46, 2235.
5. Teiten M.H., Eifes S., Dicato M. I wsp. Curcumin-the paradigm of a multi-target natural compound with applications in cancer prevention and treatment. *Toxins* 2010, 2, 128-162.
6. Bisht K., Wagner K.H., Bulmer A.C. Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto- and DNA- protective compounds. *Toxicology* 278(2010) 88-100.
7. Bengmark S., Mesa M.D., Gil A. Plant – derived health – the effects of turmeric and curcuminoids. *Nutr.Hosp.* 2009, 24(3) : 273-281.
8. Jurenka J.S. Anti-inflammatory Properties of curcumin, a major constituent of Curcuma Longa : a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009; 14(2): 141-153.
9. Yadav V.S., Mishra K.P., Singh D.P. I wsp. Immunomodulatory effects of curcumin. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2005, 27: 485-497.
10. Kański J.J. *Okulistyka Kliniczna* 2007 14 : 475-489.
11. Shaikh J., Ankola D.D., Beniwal V., I wsp. Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *Eur.J.Pharm.Sci.* 2009; 37, 223-230.
12. Handler N., Jaeger W., Puschacher H I wsp. Synthesis of novel curcumin analogues and their evaluation as selective cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors. *Chem.Pharm.Bull.* 2007, 55, 64-71.
13. Shehzad A., Rehman G., Sup Lee Y. Curcumin in inflammatory diseases. *International Union of Biochemistry and molecular Biology, Inc. Volume 39, Nr 1, Jan/Feb 2013, 69-77.*
14. Aggarwal B.B. Nuclear factor-kB: The enemy within. *Cancer Cell* 2004, 6, 203-208.
15. Malchioldi-Albedi F., Matteucci A., Bernardo A. I wsp. PPAR-gamma microglial cells and ocular inflammation: new venues for potential therapeutic approaches. *PPAR res.* 2008: 295784
16. Jacob A., Wu R., Zhou M. I wsp. Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR-gamma activation. *Hindawi Publishing Corporation PPAR Research, Vol 2007, Article ID 89369, 5 pages, doi: 10.1155/2007/89369.*
17. Allegri P., Mastromarino A., Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipid curcumin treatment. *Long-term follow-up. Clinical Ophthalmology* 2010; 4: 1201-1206.
18. Siddiqui AM., Cui X., Wu R. I wsp. The inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Critical Care Med.* 2006; 34(7): 1874-1882.
19. Lal B., Kapoor A.K., Asthana O.P. I wsp. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother.Res.* 1999 Jun; 13(4): 318-22.

Adres Autorki: lek. Joanna Lewek
JoannaLewekMD@gmail.com

Ivabradyna w świetle nowych wytycznych leczenia niewydolności serca

Ivabradine according to the new heart failure guidelines

lek. med. Joanna Lewek, dr hab. n. med. prof. UM Iwona Cygankiewicz,
dr hab. n. med. prof. UM. Jerzy Krzysztof Wrancisz

Klinika Elektrokardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
Regionalne Centrum Chorób Serca im. dr. S. Sterlinga

Zaakceptowano do druku: 29.03.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Spoczynkowa częstość rytmu serca jest istotnym czynnikiem rokowniczym u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Jednak mimo stosowania maksymalnych tolerowanych przez pacjentów dawek leków obniżających tętno, nie zawsze udaje się uzyskać docelowe wartości częstotliwości rytmu serca. Ivabradyna jest lekiem, który selektywnie obniża tętno, przy niewielkim wpływie na kurczliwość mięśnia sercowego, przewodzenie wewnątrzsercowe czy na wartości ciśnienia tętniczego. Wyniki badania SHIFT sprawiły, że oprócz rekomendacji z 2006 r. do stosowania ivabradyny jako alternatywnego leczenia przeciwdławicowego u chorych nietolerujących betaadrenolityków, lek ten został również dodany do najnowszych europejskich wytycznych dotyczących niewydolności serca. Jest on wskazany u pacjentów, którzy nie tolerują betablokerów lub u których pomimo stosowania betaadrenolityka spoczynkowa częstość akcji serca przekracza 70 uderzeń na minutę. **Słowa kluczowe:** ivabradyna, częstość rytmu serca, niewydolność serca.

■ **Abstract:** Resting heart rate is a well known predictive factor in patients with cardiovascular diseases. Despite using maximal tolerated doses of heart rate lowering drugs, it is not always possible to achieve target heart rate. Ivabradine is a drug which selectively decreases heart rate with relatively small effect on intracardiac conduction or blood pressure. It is known that using ivabradine is an alternative and additional treatment of angina for patients who do not tolerate betablockers. Results of SHIFT trial have led to adding that drug also to the newest heart failure guidelines. It is indicated in patients who do not tolerate betablockers or in spite of using betablocker present heart rate at rest higher than 70 beats per minute. **Key words:** ivabradine, heart rate, heart failure.

Obniżenie częstości akcji serca prze-
kłada się na wydłużenie fazy rozkurczowej, co
skutkuje wydłużeniem czasu rozkurczowego
przepływu wieńcowego i prowadzi do zmniej-
szenia obciążenia serca oraz zużycia tlenu.
Badania epidemiologiczne i kliniczne wskazu-

ją ponadto, że spoczynkowa częstość rytmu
serca jest ważnym czynnikiem prognostycz-
nym. Wysokie tętno u chorych leczonych beta-
adrenolitykami związane jest z podwyższonym
ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych,
nasileniem niewydolności serca, ponowną

hospitalizacją i zwiększeniem śmiertelności [1-3]. Co więcej, dowiedziono istnienia związku między spoczynkową częstością rytmu serca a rozwojem miażdżycy, co przyczyniło się do zwiększenia roli leków obniżających częstotliwość akcji serca w leczeniu choroby wieńcowej [1,4,5]. Od wielu lat uważano, że optymalną częstością rytmu serca jest 55-60 uderzeń na minutę. Obecnie, w związku z wynikiem badań Beautiful i SHIFT, wartością tą jest tętno poniżej 70-75/minutę [6,7].

Powszechnie stosowane leki zwalniające akcję serca, zwłaszcza betaadrenolityki, nie zawsze mogą być wykorzystane z uwagi na przeciwwskazania czy działania niepożądane oraz nie zawsze, mimo stosowania maksymalnych dawek, zapewniają osiągnięcie docelowych spoczynkowych wartości tętna. Jak wykazały ostatnie badania [6,7], u wybranych pacjentów optymalnym rozwiązaniem może być zastosowanie w procesie terapeutycznym iwabradyny – leku wpływającego na pracę węzła zatokowego poprzez blokowanie kanałów I(f), co prowadzi do obniżenia spoczynkowej częstotliwości pracy serca oraz zmniejsza indukowaną wysiłkiem tachykardię [8]. Dotychczas opublikowane badania wskazują, że iwabradyna w niewielkim stopniu wpływa na kurczliwość mięśnia sercowego, przewodzenie wewnątrzsercowe czy na wartości ciśnienia tętniczego. Badania na zwierzętach pokazały, że zmniejsza ona przebudowę serca, przez co przyczynia się do optymalizacji zużycia energii przez mięsień sercowy [9]. Inne badania eksperymentalne wykazały dodatkowo zmniejszenie stopnia obniżenia odcinka ST-T podczas wysiłku fizycznego w porównaniu do propranololu oraz poprawę lokalnej kurczliwości serca w obszarach indukowanego wysiłkiem niedokrwienia [10,11].

Badania randomizowane, w tym Beautiful i SHIFT, wykazały wyraźne korzyści ze stoso-

wania iwabradyny u objawowych pacjentów z dławicą piersiową, niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory [6,7].

■ Badanie Beautiful

Do badania Beautiful (Morbidity-Mortality Evaluation of If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Heart Disease and Left Ventricular Dysfunction) włączono prawie 11 tysięcy pacjentów z chorobą wieńcową i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (EF \leq 40%), których przydzielono losowo do dwóch grup: leczonych iwabradyną w dawce 7,5 mg oraz otrzymujących placebo. Należy podkreślić, że byli to chorzy z dysfunkcją lewej komory, ale bez jawnej niewydolności serca. Wszyscy otrzymywali standardową farmakoterapię, w tym 87% chorych stosowało betaadrenolityki. Mediana czasu obserwacji wynosiła 19 miesięcy. Nie udowodniono wpływu iwabradyny na ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Mimo że nie wykazano wpływu na ten najważniejszy pierwszorzędowy punkt końcowy, to podanalizy wyraźnie wskazywały na zmniejszenie ryzyka powikłań choroby wieńcowej (hospitalizacji z powodu zawału serca, hospitalizacji z powodu zawału serca i niestabilnej dławicy piersiowej łącznie oraz rewaskularyzacji wieńcowej) w podgrupie chorych ze spoczynkową częstotliwością rytmu serca \geq 70/min. Jednocześnie nie obserwowano poważnych działań niepożądanych w grupie leczonej iwabradyną [6].

■ Badanie SHIFT

W badaniu SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) oceniano pacjentów, którzy w okresie ostatnich 12 miesięcy byli hospitalizowani z powo-

du niewydolności serca i spełniali następujące kryteria: obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory ($EF \leq 35\%$) oraz II-IV klasa NYHA z rytmem zatokowym o częstości przekraczającej 70 uderzeń na minutę [7]. Do badania włączono ponad 6000 pacjentów i przydzielono ich losowo do jednej z dwóch grup: otrzymującej iwabradynę w stopniowo zwiększanej dawce (początkowo 2 razy dziennie 5 mg, po 14 dniach dawka była zwiększona do 7,5 mg) oraz placebo. Wszyscy pacjenci dodatkowo otrzymywali standardowe leczenie niewydolności serca, w tym 89% pacjentów przyjmowało betaadrenolityki. Co ciekawe, zaledwie 26% chorych otrzymywało betablokery w zalecanej docelowej dawce. Z drugiej strony w praktyce klinicznej u podobnej ilości pacjentów udaje się osiągnąć tak wysokie

dawki. Średni czas obserwacji wynosił 23 miesiące. Wykazano, że rozszerzenie terapii o iwabradynę w porównaniu z placebo w znaczącym stopniu zmniejszyło ryzyko zgonu oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca [24% v. 29%, iloraz szans (HR) 0,82, 95% CI 0,75–0,90; $p < 0,0001$]. Jednocześnie odnotowano, że szczególną korzyść odnieśli pacjenci z częstością akcji serca powyżej 77 uderzeń/minutę. U pacjentów w grupie z iwabradyną dodatkowo obserwowano poprawę jakości życia oraz obniżenie objętości końcowo-skurczowej lewej komory ocenianej w badaniu echokardiograficznym.

■ Podsumowanie

Wyniki badania SHIFT sprawiły, że oprócz rekomendacji z 2006 r. do stosowania iwabra-

Ramka 1. Zalecenia do stosowania iwabradyny wg wytycznych ESC dotyczących rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca [13]

Iwabradynę należy rozważyć u pacjentów z rytmem zatokowym, $EF \leq 35\%$, częstotliwością rytmu serca $\geq 70/\text{min}$ i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (klasa II–IV wg NYHA), mimo leczenia betablokerem w docelowej zalecanej dawce (lub maksymalnej tolerowanej dawce), inhibitorem konwertazy angiotensyny – ACE (lub antagonistą receptora angiotensyny – ARB) i antagonistą receptora mineralokortykoidowego – MRA (lub ARB), w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF.

Iwabradynę można rozważyć u pacjentów z rytmem zatokowym, $EF \leq 35\%$, częstotliwością rytmu serca $\geq 70/\text{min}$, nietolerujących betablokera, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF. Pacjent powinien otrzymywać także inhibitor ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB).

Iwabradynę należy rozważyć jako lek przeciwdławicowy u pacjentów z rytmem zatokowym, którzy nie tolerują betablokerów.

Dołączenie iwabradyny jako leczenia przeciwdławicowego zaleca się, jeżeli dławica utrzymuje się pomimo leczenia betaadrenolitykiem (lub lekiem stosowanym zamiast niego).

Nie zaleca się stosowania połączenia dowolnych spośród następujących leków: iwabradyna, ranolazyna i nikorandil (ze względu na nieznanne bezpieczeństwo).

Ramka 2. Miejsce iwabradyny w obowiązujących wytycznych ESC postępowania w stabilnej dławicy piersiowej [12]

Iwabradynę można stosować jako alternatywne leczenie przeciwdławicowe u chorych, którzy nie tolerują betablokerów.

dyny jako alternatywnego leczenia przeciwdziałającego u chorych nietolerujących betaadrenolityków [12], lek ten został również dodany do najnowszych europejskich wytycznych dotyczących niewydolności serca. Jest on wskazany u pacjentów, którzy nie tolerują betaadrenolityków lub u których pomimo stosowania betaadrenolityków spoczynkowa częstotliwość akcji serca przekracza 70 uderzeń na minutę [13]. Niestety, z uwagi na mechanizm działania iwabradyna nie może być stosowana u chorych z migotaniem przedsionków, u których tachykardia stanowi nadal duży problem terapeutyczny. Podsumowanie zaleceń do stosowania iwabradyny przedstawiono w ramach 1 i 2. Z uwagi na dobrą tolerancję leku, niewielką ilość działań niepożądanych oraz wyniki dużych badań, lek ten budzi duże nadzieje także w innych jednostkach chorobowych. W ostatnim czasie ukazały się badania wskazujące na możliwość zastosowania iwabradyny wśród pacjentów z nieadekwatną tachykardią zatokową [14,15]. W chwili obecnej trwają badania oceniające potencjalne plejotropowe właściwości leku, w tym redukcję markerów stanu zapalnego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi oraz wpływ leku na właściwości śródbłonna naczyniowego [16].

6. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 807–816.
7. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875–885.
8. Thollon C, Vilaine JP. If(f) inhibition in cardiovascular diseases. *Adv Pharmacol* 2010; 59: 53-92.
9. Ceconi C, Comini L, Suffredini S, Francesca Stillitano, et al. Heart rate reduction with ivabradine prevents the global phenotype of left ventricular remodeling. *American Journal of Physiology: Heart and circulatory physiology*. Bethesda: Jan 2011. Vol. 300, Iss. 1; pg. H366.
10. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, Reure H, Peglion JL. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 42: 688-696.
11. Monnet X, Colin P, Ghaleb B, Hittinger L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. *Eur Heart J*. 2004; 25: 579-586.
12. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D i wsp. Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. *Kardiologia Polska* 2006;64:823-880.
13. McMurray JV, Anker SD, Auricchio A i wsp. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. *Kardiologia Polska* 2012;70:101-176.
14. Ptaszyński P, Kaczmarek K, Ruta J, Kligenheben T, Wranicz JK. Ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients after successful radiofrequency catheter ablation of atrioventricular node slow pathway. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36:42-9.
15. Ptaszyński P, Kaczmarek K, Ruta J, Kligenheben T, Wranicz JK. Metoprolol succinate vs. Ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace*. 2013 Jan;15(1):116-21.
16. www.clinicaltrial.gov, badania nr NCT00815100, NCT01768585. Ostatni dostęp w dn. 27.01.2013 r.

Adres Autorki: lek. med. Joanna Lewek
JoannaLewekMD@gmail.com

Piśmiennictwo:

1. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736-49.
2. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger Jr RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1489-94.
3. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
4. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J et al. Influence of heart rate on mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547–53. 3.
5. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1996;78:1175–6.

Dylematy menopauzalnej terapii hormonalnej

Menopausal hormone therapy

lek. med. Andrzej Miturski, dr hab. n. med. Anna Semczuk-Sikora, prof. zw. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

kierownik katedry i kliniki: prof. zw. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska

Zaakceptowano do druku: 29.03.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Menopauzalna terapia hormonalna (MTH) polegająca na suplementacji estrogenów z progestagenem jest skuteczną metodą łagodzenia objawów przekwitania, prowadzącą do poprawy jakości życia kobiet. Jednakże w ostatnich latach obserwuje się istotne zmniejszenie zainteresowania tym rodzajem terapii. Rolą lekarzy jest przedstawienie pacjentkom rzetelnych informacji na temat MTH i prowadzenie właściwego leczenia. Pozwala to na osiągnięcie zamierzonych korzyści oraz uniknięcie potencjalnego ryzyka takiego postępowania. W przedstawionym artykule zaprezentowano niezbędne informacje dla lekarzy praktyków oraz farmaceutów, dotyczące korzyści płynących z MTH. **Słowa kluczowe:** menopauzalna terapia hormonalna.

■ **Abstract:** Menopausal hormone therapy (MTH) involving estrogen-progestagen supplementation is an effective method for relief of menopausal symptoms, leading to a better quality of women's lives. However in the recent years, there is a less interest in this therapy. The role of physicians is to provide reliable information to patients and to prescribe MTH properly. This approach allows to achieve best results and to avoid potential side effects. The article presents information for clinicians and pharmacists about the benefits of MTH. **Key words:** menopausal hormone therapy.

■ Wprowadzenie

W okresie menopauzy u kobiety dochodzi do stałego zmniejszania produkcji steroidów płciowych, w szczególności estradiolu, co wywołuje wiele uciążliwych objawów. Mogą one być natychmiastową odpowiedzią organizmu na brak hormonów (uderzenia gorąca, pocenie się, bezsenność, zawroty i bóle głowy, napady lęku, wybuchy płaczu, uczucie zmęczenia) lub skutkiem ich długotrwałego niedoboru (choroby układu sercowo-naczyniowego, osteoporoza, zmiany zanikowe nabłonka pochwy i cewki moczowej) [1-3].

Menopauzalna terapia hormonalna (MTH) została wprowadzona w latach 50. XX w. w celu poprawy jakości życia kobiet oraz zmniejszenia niekorzystnych następstw metabolicznych, spowodowanych obniżeniem się produkcji hormonów płciowych. Leczenie to polega na uzupełnianiu niedoborów estrogenów, a mając na celu ochronę śluzówki jamy macicy – również i progesteronu [4].

Nieoczekiwane wyniki badań poczynionych w latach 90. ubiegłego wieku wzbudziły kontrowersje dotyczące bilansu korzyści i skutków ubocznych MTH. Wyniki

jednego z nich – HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) poddały w wątpliwość sensowność stosowania MTH jako prewencji choroby wieńcowej oraz jej korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [5].

Jeszcze bardziej niepokojące wnioski uzyskano z przerwane po 5 latach badania WHI (*Women's Health Initiative*). Wskazywały one na zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, zatorowości płucnej i raka piersi u kobiet stosujących MTH [6]. Mimo że badania ostatnich lat nie wydają się potwierdzać powyższych obserwacji i w większości podkreślają niewątpliwe korzyści MTH, obserwuje się odwrót od stosowania tego rodzaju terapii. W związku z powyższymi kontrowersjami temat ten pozostaje nadal otwarty do dyskusji dla określenia rzeczywistych korzyści i potencjalnych skutków ubocznych takiego postępowania.

■ Wskazania i przeciwwskazania do MTH

W 2010 r. Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy ustaliło wskazania oraz przeciwwskazania do MTH [7].

Wskazania do menopauzalnej terapii hormonalnej

Znacznie lub średnio nasilone objawy naczynioruchowe, objawy wypadowe (uderzenia krwi do głowy, kołatanie serca, nadmierne pocenie się, szczególnie w nocy)

Objawy atrofii urogenitalnej (świąd sromu, suchość pochwy, upławy, dyspareunia, dyzuria)

Przedwczesna (do 40. r.ż.), jak i **wczesna menopauza** (do 45. r.ż.)

Osteoporoza (profilaktyka i leczenie, szczególnie w pierwszej dekadzie życia po menopauzie)

Przeciwwskazania do menopauzalnej terapii hormonalnej

Podjęzienie lub rozpoznanie **raka piersi** – ustalone aktualnie lub w przeszłości

Obecność lub podejrzenie **raka endometrialnego**

Krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej etiologii

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występująca aktualnie lub w wywiadzie (zakrzepica żył głębokich i/lub zatorowość płucna)

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa występująca aktualnie lub w przeszłości (np. zawał serca)

Nieleczone nadciśnienie tętnicze

Aktywna **choroba wątroby**

Stwierdzona **nadwrażliwość** na substancje aktywne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych MTH

Porfirią późną skórną (przeciwwskazanie bezwzględne)

■ Droga aplikacji MTH

Uważa się, że niezwykle istotne znaczenie dla MTH ma optymalny wybór drogi podawania hormonów. Najczęściej preferuje się drogę doustną lub przezskórną, jakkolwiek możliwe jest również dopochwowe, domaciczne, podskórne czy domięśniowe podanie leków. Każdy z wymienionych sposobów determinuje określony sposób farmakokinetyki.

Przykładowo, estrogeny podane doustnie, po wchłonięciu w żołądku i górnym odcinku jelita cienkiego, ulegają przemianom metabolicznym w wątrobie (tzw. efekt pierwszego przejścia). Sprawia to, że tylko niewielka część podanej dawki przechodzi do krążenia ogólnego [8]. Dodatkowo, w wyniku metabolizmu wątrobowego najczęściej stosowanego doustnie estrogenu – mikronizowanego 17 β -estradiolu, do krążenia trafia mało aktywny estron i jego siaraczan. Powoduje to zaburzenie naturalnego stosunku estradiolu do estronu z przewagą tego ostatniego [8-9].

Fakty te stały się powodem stworzenia przezskórnych preparatów MTH w postaci specjalnych *plastrów*. Ta droga aplikacji hormonów pozwala na ominięcie krążenia wrotnego i zredukowanie ich dobowej dawki o ok. 40 razy, zmniejszając tym samym ryzyko wystąpienia niektórych, omówionych poniżej, działań niepożądanych. Stosowanie plastrów MTH zapewnia dodatkowo utrzymanie relatywnie stałego dobowego poziomu substancji czynnych w organizmie pacjentek. Kolejną zaletą tej drogi podania jest osiągnięcie niemalże natychmiastowej przerwy w podaży leku po usunięciu transdermalnego systemu terapeutycznego [8, 10-11].

■ Wpływ MTH na układ sercowo-naczyniowy

Estrogeny mają istotny wpływ na fizjologię układu krążenia. Ich działanie ma charakter przeciwwzapalny i antyoksydacyjny oraz powoduje korzystne zmiany niektórych parametrów lipidowych i w układzie hemostazy [12]. Dlatego też od początku stosowania MTH aż do lat 90. XX w. uważano, że terapia ta zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej i jej powikłań.

Dużym rozczarowaniem stały się jednak wyniki wspomnianego we wstępie badania HERS, które opublikowano w 1998 r. [5]. Nie tylko nie potwierdziły one zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, ale nawet korzystnego wpływu MTH na parametry układu krążenia. Wyniki prowadzonych w tamtym okresie innych prób klinicznych wskazywały wręcz na szkodliwość tego rodzaju terapii [6].

Stanowisko to uległo zmianie w ostatnich latach. Po powtórny przeanalizowaniu wcześniejszych wyników, usystematyzowanych w zależności od wieku badanych, stwierdzono, że decydujące znaczenie dla relacji pomiędzy MTH a ryzykiem sercowo-

czyniowym ma wyjściowy stan naczyń krwionośnych pacjentek [13]. Oznacza to, że rozpoczęcie MTH w okresie perimenopauzy lub wczesnej postmenopauzy nie tylko nie działa szkodliwie na układ krążenia, ale ma działanie kardioprotekcyjne [14]. Pogląd ten uznawany jest obecnie za słuszny i został zawarty w wielu obowiązujących stanowiskach towarzystw naukowych i grup ekspertów, w tym także wspólnym, opublikowanym w 2009 r., raporcie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy [15].

Mechanizmy oddziaływania estrogenów na układ sercowo-naczyniowy są złożone i często pozornie sprzeczne. Niewątpliwie kluczowym elementem korzystnego działania estrogenów w tym względzie jest pobudzenie produkcji śródbłonkowego tlenku azotu, którego kardioprotekcyjne działanie polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych i obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi [4, 16]. Hormony te pozytywnie wpływają na gospodarkę lipidową poprzez wzrost stężenia cholesterolu HDL2 i spadek stężenia cholesterolu LDL w surowicy. Pomimo zwiększania poziomu białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, uznanego czynnika ryzyka miażdżycy naczyń, estrogeny powodują jednoczesny spadek innych markerów stanu zapalnego, jak E-selektyny, naczyniowej cząsteczki adhezyjnej 1 (VCAM-1) oraz czynnika martwicy guza alfa (TNF- α).

W analizie działania estrogenów nie można pominąć ich potencjalnie niekorzystnego działania na układ sercowo-naczyniowy poprzez wzrost poziomu trójglicerydów w surowicy czy pobudzenie układu renina – angiotensyna – aldosteron (RAA). Ponieważ efekty te mają związek z wątrobowym metabolizmem

tych hormonów, zastosowanie transdermalnej MTH wydaje się je eliminować.

Równocześnie ta droga podania, w odróżnieniu od doustnej, pozwala na zmniejszenie ryzyka prozakrzepowego [1, 4, 8, 17-20, 21, 22, 23]. Wykazano, że doustna MTH 2-3-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej. Ma to związek z pobudzeniem syntezy niektórych osoczowych czynników krzepnięcia (VII, IX, fragmentów protrombiny 1,2), zmniejszeniem stężenia antytrombiny III czy wystąpieniem nabytej oporności na aktywowane białko C. Zmiany te utrzymują się na stałym, wysokim poziomie przez 6 do 24 miesięcy doustnego stosowania hormonów, ulegając następnie wyraźnemu zmniejszeniu [24]. Brak prozakrzepowego działania przezskórnej MTH wykazano w 2007 r. w badaniu ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*) [25]. Stąd też ta droga aplikacji MTH jest polecana kobietom obciążonym czynnikami ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), jak np. żyłaki kończyn dolnych, trombofilia czy otyłość [4,7-8,25-27]. Wykazano dodatkowo, że terapia ta nie wiąże się ze wzrostem ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu [8, 28-29].

Należy podkreślić, że najnowsze stanowisko Europejskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy opublikowane w 2011 r. nie rekomenduje stosowania HRT jako pierwotnej lub wtórnej profilaktyki choroby wieńcowej serca u kobiet pomenopauzalnych [30].

■ Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Pomenopauzalny hipostrogenizm jest jednym z czynników sprzyjających rozwojowi cukrzycy insulinoniezależnej.

W 2004 r. Margolis i wsp. wykazali, że stosowanie systemu transdermalnego MTH u zdrowych, nieotyłych kobiet aż do 60% zmniejsza ryzyko występowania tej choroby [31]. Ponadto wspomniane już badania HERS i WHI dowiodły, że doustna estrogenoterapia działa podobnie, chociaż w mniejszym stopniu (zmniejszenie ryzyka odpowiednio o 35% i 21%) [32].

Ponadto estrogeny stosowane u kobiet z cukrzycą insulinozależną obniżają stężenia wolnego testosteronu oraz powodują zwiększenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), co również wpływa korzystnie na metabolizm węglowodanów [8].

■ Wpływ na układ pokarmowy

Zastosowanie transdermalnej MTH, w przeciwieństwie do doustnej, nie powoduje niekorzystnych objawów żołądkowo-jelitowych, jak wzdęcia, nudności, wymioty czy bóle brzucha.

Dodatkowo, ta droga podania hormonów nie ma wpływu na wzrost wysycenia żółci cholesterolem i rozwój oraz naturalny przebieg kamicy żółciowej [21]. Nie obciąża też metabolizmu hepatocytów [8].

■ Ryzyko raka piersi

Długotrwała ekspozycja na estrogeny jest jednym z czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi.

Na podstawie analizy danych epidemiologicznych wykazano 2,7% wzrost takiego ryzyka na każdy rok stosowania MTH, a ryzyko względne dla kobiet stosujących tę terapię przez 5 lat i dłużej oszacowano na 1,35 (1,21–1,49) [33]. Również wyniki cytowanych już badań (HERS, WHI, MWS) potwierdzają tę zależność.

Większość ekspertów jest przy tym zgodnych, iż MTH trwająca poniżej 5 lat nie jest związana z istotnym wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi. Z innych badań wynika, iż ryzyko to u kobiet stosujących MTH przez 5 lat i dłużej jest mniejsze aniżeli wpływ otyłości lub codziennego spożywania alkoholu na rozwój tego nowotworu. Z pewnością fakt częstszej kontroli mammograficznej u kobiet stosujących MTH sprawia, że rak piersi jest u nich wykrywany częściej we wczesnych stadiach zaawansowania i wykazuje wyższą dojrzałość histologiczną aniżeli u kobiet pozbawionych takiego leczenia [8]. Należy zauważyć, że przeprowadzone dotąd badania nie wykazały jednoznacznie zwiększonego ryzyka zgonu z powodu raka piersi, lecz jedynie wzrost zachorowalności.

Stwierdzono, że zastosowanie przezskórnej MTH wiąże się z mniejszym ryzykiem jatrogenego wzrostu gęstości mammograficznej (uznanego markera rozwoju raka piersi) w porównaniu z terapią doustną [34-36]. Nie oznacza to jednak z całą pewnością, że jest ona całkowicie pozbawiona takiego ryzyka. Dlatego też dla zmniejszenia ryzyka rozwoju raka piersi związanego z MTH zaleca się zmniejszenie dawki hormonów oraz skrócenie tej terapii do 2-3 lat.

Ponadto uważa się, że u kobiet z usuniętą macicą nie powinno się stosować terapii estrogenowo-progestagenowej [37].

■ **Transdermalny system terapeutyczny a ryzyko czerniaka skóry**

Wykazano, że mimo obaw MTH zastosowana w monoterapii lub w połączeniu z progesteronem nie ma wpływu na częstość występowania czerniaka skóry u kobiet po menopauzie [38].

■ **Antyestrogenowy efekt palenia tytoniu**

Polska, mimo znaczących zmian, nadal należy do krajów o jednym z najwyższych na świecie spożyciu tytoniu. U palących kobiet dochodzi do przyspieszenia menopauzy i wielu zmian charakterystycznych dla okresu klimakterium. Ten niewątpliwie antyestrogenowy efekt palenia tytoniu potwierdziło wiele badań. Może ono znacznie zredukować lub nawet całkowicie znieść terapeutyczny efekt doustnie podawanych estrogenów. Nie dotyczy to jednak palących lub narażonych na dym tytoniowy pacjentek przyjmujących estrogeny drogą przezskórną.

Wykazano, że w przeciwieństwie do doustnej MHT, przezskórna MHT w takim samym stopniu chroni przed ryzykiem osteoporozy zarówno kobiety palące, jak i niepalące [8].

■ **Podsumowanie**

Podstawowym celem MHT jest poprawa jakości życia kobiet w okresie okołomenopauzalnym i zmniejszenie niektórych następstw metabolicznych długotrwałego niedoboru estradiolu.

Obie najczęściej stosowane drogi podawania hormonów, tj. doustna i przezskórna, mają zarówno wady, jak i zalety. Wydaje się jednak, że ostatnia z wymienionych jest znacznie korzystniejsza. Pozwala ona na lepszą tolerancję leków, ma niewielki wpływ na wartości ciśnienia tętniczego, wiąże się z mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym wystąpienia ŻChZZ, korzystniej działa na gospodarkę węglowodanową i nie interferuje z paleniem tytoniu. Dlatego też powinna być szczególnie rekomendowana kobietom z określonych grup ryzyka.

Mimo wieloletnich doświadczeń klinicznych z MHT, wciąż wiele kobiet po menopauzie jest niepewnych co do korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem terapii hormonalnej. Stąd też podstawowe znaczenie w tym względzie ma edukacyjna rola lekarzy zajmujących się tym zagadnieniem.

Piśmiennictwo:

- Baranowski W., Dębski R., Paszkowski T. i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy dotyczące stosowania lokalnej terapii hormonalnej u kobiet w okresie menopauzy. *Przeegl Menopauz.* 2011; 4:263-266.
- Putyn'ski L., Janicka K. Rola terapii hormonalnej w życiu kobiet w okresie menopauzy. *Przeegl Menopauz.* 2011; 6:457-463.
- Indhavivadhana S., Leerasing P., Rattanachaiyanont M. i wsp. Vaginal atrophy and sexual dysfunction in current users of systemic postmenopausal hormone therapy. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93(6):667-675.
- Bińkowska M., Jakiel G. Terapia hormonalna okresu menopauzy – przeskórna droga podania. *Przeegl Menopauz.* 2012; 4:281-286.
- Grady D., Herrington D., Bittner V. i wsp. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288(1):49-57.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i wsp.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(3):321-333.
- Dębski R., Paszkowski T., Pawelczyk L. i wsp. Terapia hormonalna okresu menopauzalnego – stan wiedzy w 2010 r. *Przeegl Menopauz.* 2010; 3:121-127.
- Dębski R., Paszkowski T., Pertyński T. i wsp. Czy wybór drogi podawania hormonów w terapii menopauzalnej ma znaczenie dla jej bezpieczeństwa? *Przeegl Menopauz.* 2012; 3:161-167.
- Yilmazer M., Fenkci V., Fenkci S. i wsp. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas.* 2003; 46(4):245-253.
- Cal K. Nowoczesne metody podawania substancji leczniczych przez skórę w nowych obszarach terapeutycznych na przykładzie transdermalnych systemów terapeutycznych (TTS). *Gabinet Prywatny.* 2012; 07-08(224):30-32.
- Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings. *Int J Fertil.* 1993; 38(2):79-91.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999; 340(23):1801-1811.
- Rossouw JE, Prentice RL, Mason JE i wsp. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007; 297(13):1465-1477.
- Manson JE, Allison MA, Rossouw JE i wsp. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J Med.* 2007; 356(25):2591-2602.
- Kornaczewicz-Jach Z., Czarnecka Z., Rynkiewicz A. i wsp. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat wpływu terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy. *Kardiol Pol.* 2009; 67:72-76.
- Kurtay G., Ozmen B., Erguder I. A comparison of effects of sequential transdermal administration versus oral administration of estradiol plus norethisterone acetate on serum NO levels in postmenopausal women. *Maturitas.* 2006; 53(1):32-38.
- Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ.* 1998; 317(7156):457-461.
- Scarabin PY, Oger E., Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003; 362(9382):428-432.
- Pertyński T., Stachowiak G. Wybór drogi podania w terapii hormonalnej okresu menopauzy – kiedy warto zamienić tabletki na plastry? *Przeegl Menopauz.* 2006; 5:323-328.
- Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G. i wsp. Low-dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal versus oral application. *Menopause.* 2007; 14: 978-984.
- Pertyński T., Stachowiak G. Przeszkóma terapia okresu menopauzy – state of the art in 2010. *Przeegl Menopauz.* 2010; 2:71-77.
- Sanada M., Tsuda M., Kodama I. i wsp. Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: effects on hypertriglyceridemia. *Menopause.* 2004; 11:331-336.
- Cagnacci A., Malmusi S., Arangino S. i wsp. Influence of transdermal estradiol in the regulation of leptin levels of postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled study. *Menopause.* 2002; 9:65-71.
- Kotarski J., Barczyński B., Kwaśniewski W. Ryzyko choroby zatokowo-zakrzepowej związane z terapią hormonalną okresu okołomenopauzalnego. *Przeegl Menopauz.* 2011; 4:275-278.
- Canonica M., Oger E., Plu-Bureau G. i wsp. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007; 115:840-845.
- Gass ML, Heights M., Manson JE i wsp. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012; 19:257-71.
- Simon JA. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric.* 2012; 15 (Suppl 1):3-10.
- Taylor HS, Manson JE. Update in Hormone Therapy Use in Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(2):255-264.
- Renoux C., Dell'Aniello S., Garbe E. i wsp. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ.* 2010; 340:c2519.
- Schenck-Gustafsson K., Brincaat M., Erel CT i wsp. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas.* 2011; 68(1):94-97.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ i wsp. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia.* 2004; 47:1175-1187.
- Rossi R., Origliani G., Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2004; 27:645-649.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997; 350:1047-1069.
- Harvey J., Scheurer C., Kawakami FT i wsp. Hormone replacement therapy and breast density changes. *Climacteric.* 2005; 8:185-192.
- Houserová D., Matlochová J. Changes of mammographic and ultrasound image of breast in women undergoing hormonal substitution therapy. *Ceska Gynkol.* 2004; 69:320-329.
- Bock K., Hadji P., Duda VF i wsp. Mammographic breast density and breast cancer risk during HRT. *Zentralbl Gynkol.* 2005; 127:217-221.
- Czekanowski R. Choroby gruczołu sutkowego. Menopauza. Hormonalna Terapia Zastępcza. W: Menopauza i okres menopauzy. Borgis, Warszawa 2003.
- Tang JY, Spauhnurst KM, Chlebowski RT i wsp. Menopausal Hormone Therapy and Risks of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancers: Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(19):1469-1475.

Adres Autora: lek. med. Andrzej Mitruski
a.mitruski@gmail.com

Nowe oblicze ibuprofenu?

Doniesienia płynące z badań przedklinicznych i klinicznych

The new face of ibuprofen. Data from pre-clinical and clinical studies

Maciek Świątkiewicz¹, dr n. med. Małgorzata Zaremba¹, dr hab. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska²

¹Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Zaakceptowano do druku: 20.03.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Ibuprofen to jeden z najpopularniejszych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), stosowany głównie w leczeniu łagodnych i umiarkowanych objawów bólu oraz przewlekłych stanów zapalnych. Wyniki najnowszych obserwacji epidemiologicznych dowodzą, iż stosowanie ibuprofenu wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia choroby Parkinsona. Choć choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Parkinsona, jak również choroba Alzheimerera, mają różną etiologię, w postęp zmian degeneracyjnych zaangażowana jest specyficzna reakcja zapalna. Hamowanie niekorzystnej i przedłużonej reakcji zapalnej w ośrodkowym układzie nerwowym może więc mieć korzystne działanie i opóźnić postęp choroby. W chorobie Alzheimerera większość NLPZ obniża ryzyko jej wystąpienia. W chorobie Parkinsona taką korelację wykazano tylko dla ibuprofenu, a nie dla pozostałych NLPZ oraz paracetamolu. Dokładny mechanizm działania ibuprofenu w chorobie Parkinsona nie został jeszcze ustalony. W niniejszym artykule przedstawiono potencjalne mechanizmy farmakologiczne, dzięki którym cząsteczka ibuprofenu może wywierać efekt neuroprotektyny. Niektóre teorie postulują, iż mechanizm działania tego leku nie opiera się wyłącznie na hamowaniu szlaku cyklooksygenaz i może on dodatkowo działać jako czynnik wyłapujący reaktywne formy tlenu, obniżający produkcję chinonów i ekscytotoksyczność glutaminergiczną. Może także hamować transkrypcję genów poprzez aktywację receptorów dla proliferatorów peroksysonów γ (PPAR- γ), a nawet wywoływać apoptozę mikrogleju. Nie ma jeszcze wystarczającej liczby badań o wysokiej wiarygodności klinicznej, które pozwolą ustalić, czy ibuprofen istotnie wykazuje działanie neuroprotektyny. Kolejnym etapem będzie zdefiniowanie grupy docelowej pacjentów, dla której długotrwała terapia ibuprofenem wiązałaby się z akceptowalnym stosunkiem korzyści do ryzyka. **Słowa kluczowe:** ibuprofen, choroba Parkinsona, neuroprotekcja.

■ **Abstract:** Ibuprofen is one of the most popular nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the relief of symptoms of mild-to-moderate pain in various arthritic and chronic inflammatory diseases. Uncontrolled and long-term inflammatory reactions in the central nervous system may also contribute to the degeneration of neurons and lead to the formation of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's or Parkinson's diseases (PD). Recent epidemiological studies, indicate that use of ibuprofen in particular, has been shown to be related to lower future risk of PD. There are no apparent correlations for other NSAIDs and acetaminophen. ▶

The exact mechanism by which ibuprofen may act to prevent or minimize neurodegeneration has not been definitively determined. In the present paper, the pharmacological pathways by which this molecule can exert its neuroprotective effects will be reviewed. Some theories postulate that ibuprofen acts behind aside from inhibiting cyclooxygenase pathway as a scavenger of reactive oxygen and nitrite radicals, and the factor in reducing the production of quinones and glutamnergic excitotoxicity. Moreover, it can also inhibit gene transcription by activate the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ), and even induce apoptosis of microglia. Therefore, there is a need a more research with high clinical credibility, that will determine at in which the dose ibuprofen has a neuroprotective effect. The next step would be to define the target group of patients for which protective long-term therapy with ibuprofen would be associated with an acceptable risk-benefit ratio. **Key words:** ibuprofen, Parkinson's disease, neuroprotection.

■ Wprowadzenie

Ibuprofen jako lek przeciwzapalny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy znany jest już od ponad 40 lat. Wprowadzony został na rynek farmaceutyczny w Wielkiej Brytanii w 1969 r. pod nazwą Brufen® ze wskazaniem do leczenia chorób reumatycznych. Pięć lat później jako preparat *Motrin*® pojawił się również na rynku farmaceutycznym w Stanach Zjednoczonych [1]. Od tamtego czasu lek stawał się coraz bardziej popularny, został zarejestrowany w 82 krajach i dostępny jest obecnie w ponad 450 preparatach handlowych. Wielkość sprzedaży ibuprofenu szacuje się obecnie na ponad 20% całkowitej sprzedaży NLPZ na świecie (ryc. 1) [2]. Wzrost popytu na ibuprofen podyktowany był poniekąd zwiększeniem jego dostępności dla pacjentów, ponieważ w połowie lat 80. XX w. najpierw w Wielkiej Brytanii (w 1983 r.), a potem w USA (1984 r.) został dopuszczony do obrotu jako lek OTC (*over-the-counter drug*), czyli dostępny bez recepty w dawce <1,20 g/dobę.

Decyzja o zakwalifikowaniu ibuprofenu do kategorii leków OTC wynikała z tego, że został uznany za najbezpieczniejszy w grupie NLPZ. Warto wspomnieć, iż synteza ibuprofenu była efektem żmudnych poszukiwań tzw. bezpieczniejszej formy aspiryny, pozbawionej działań niepożądanych, głównie dotyczących uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stosowanie ibuprofenu w daw-

kach OTC wiąże się również z niewielkim ryzykiem poważnych działań niepożądanych w postaci zaburzenia funkcji nerek, wątroby, zdarzeń sercowo-naczyniowych, które z kolei obserwuje się w terapii pozostałymi NLPZ lub paracetamolem [3].

Ibuprofen okazał się lekiem o lepszym profilu bezpieczeństwa od obecnych wówczas na rynku preparatów o działaniu przeciwzapalnym, należących do innych grup farmakologicznych, np. glikokortykosteroidów [4].

Analogiczne obserwacje pod kątem bezpieczeństwa terapii ibuprofenem prowadzono w grupach pediatrycznych, w których również udowodniono bezpieczeństwo leku. Dzięki temu ibuprofen podobnie jak paracetamol może być stosowany u niemowląt od 3. miesiąca życia. Pozytywne wyniki oceny profilu bezpieczeństwa ibuprofenu w każdej populacji pacjentów z pewnością przyczyniły się do wzrostu sprzedaży leku [3, 5].

Pomimo iż podstawowy mechanizm działania ibuprofenu, jak i pozostałych NLPZ, został zdefiniowany wiele lat temu, to wciąż odkrywane są nowe właściwości tych leków. Na przestrzeni ostatnich 20 lat ukazało się wiele prac badających udział NLPZ w ograniczaniu ryzyka występowania chorób nowotworowych (tj. rak jelita grubego, rak prostaty, rak piersi), a nawet chorób neurodegeneracyjnych (tj. choroby Alzheimera, Parkinsona) [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Ze względu na to, że NLPZ stanowią niejednorodną grupę związków pod względem strukturalnym i farmakologicznym, również ich neuroprotecyjne działanie bywa zróżnicowane, dlatego wyniki niektórych badań przedklinicznych i klinicznych bywają sprzeczne. Na liście leków, którym przypisuje się obecnie możliwy potencjał neuroprotecyjny, znalazł się wyłącznie ibuprofen (tab. 1), aczkolwiek dane pochodzące z badań epidemiologicznych dotyczące innych NLPZ mogą okazać się niewystarczające ze względu na to, że są stosowane rzadziej niż ibuprofen (ryc. 1).

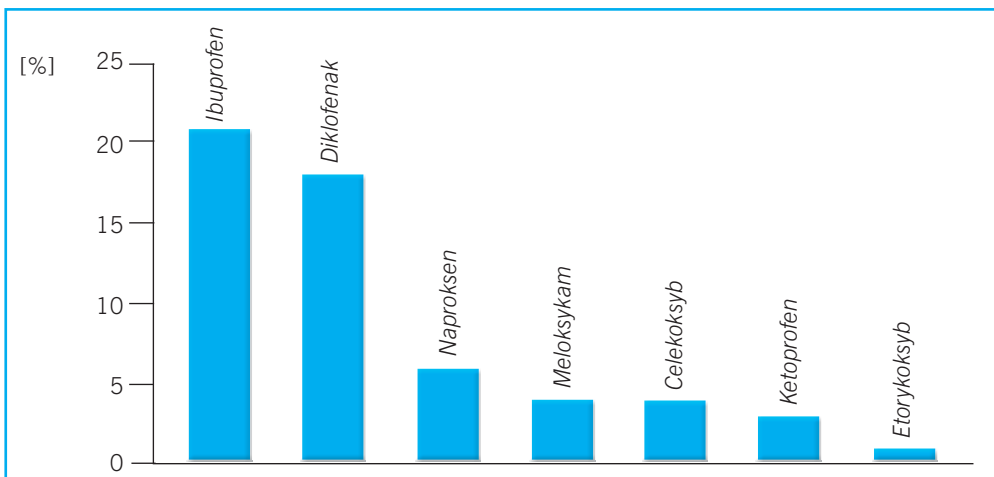
Pod pojęciem lek „neuroprotecyjny” należy rozumieć substancję czynną, która może zapobiegać śmierci neuronów i destrukcji tkanki nerwowej, spowodowanej określonym czynnikiem uszkodzającym. W konsekwencji substancja o takim działaniu może spowalniać progresję choroby lub zapobiegać jej występowaniu.

Obumieranie neuronów dopaminergicznych to część szerokiego spektrum neurodegeneracji w chP, która zaczyna się w obrębie pnia mózgu, a następnie rozwija się poza szlakiem nigrostriatalnym, w kierunku rejonów korowych i podkorowych [15]. Całkowity czas trwania

choroby obejmuje dziesiątki lat, począwszy od pierwszych objawów do późnych stadiów z towarzyszącymi zaburzeniami motorycznymi.

Długi i powolny przebieg tych zmian stwarza możliwość włączenia terapii, która może opóźnić procesy degeneracji. Najwyższą skuteczność będzie można uzyskać stosując terapię na bardzo wczesnych etapach choroby. Staje się to realne dzięki dynamicznemu rozwojowi nowoczesnych technik neuroobrazowania, które umożliwiają diagnozowanie chP, jeszcze przed wystąpieniem widocznych objawów klinicznych. Główną barierę postępu na tym etapie stanowi w dalszym ciągu brak skutecznego leczenia neuroprotecyjnego. Dlatego poszukiwanie mechanizmów neuroprotecyjnych w obrębie istniejących już grup leków stało się ogromnym wyzwaniem ostatnich lat.

Wiele argumentów przemawiało za tym, aby na liście substancji o potencjalnym działaniu neuroprotecyjnym znalazły się także leki z grupy NLPZ. Wyniki badań klinicznych wskazywały na redukcję ryzyka zachorowania na choroby neurodegeneracyjne w grupach osób przyjmujących długotrwale NLPZ. Stwierdzono, iż w populacji stosującej NLPZ, a zwłaszcza



Rycina 1. Wielkość sprzedaży wybranych NLPZ. Zmodyfikowano na podstawie Conaghan [2]

cza ibuprofen, znacząco rzadziej niż u reszty występuje choroba Alzheimera [16, 17].

Podobnie w 2003 r. na podstawie wyników dwóch dużych prospektywnych badań kohortowych (HPFS – *Health Professionals Follow-up Study* 1986-2000 oraz NHS – *Nurses' Health Study* 1980-1998), *Chen i wsp.* po raz pierwszy wysunęli hipotezę, która głosiła, iż stosowanie NLPZ (poza aspiryną) wiąże się z mniejszym ryzykiem chP [18]. W metaanalizie innych autorów, łączącej wyniki dużych badań epidemiologicznych, wykazano 15% redukcję ryzyka chP u osób zażywających leki z grupy NLPZ. Ponadto redukcja ryzyka okazała się większa u osób przyjmujących leki przeciwzapalne w sposób regularny (29% redukcja ryzyka) oraz długotrwały (21% redukcja ryzyka); efekt był zależny od dawki. Neuroprotekcynnego działania nie odnotowano w tym badaniu dla kwasu acetylosalicylowego i paracetamolu [19].

W powyższych badaniach nie oszacowano wielkości efektu uzyskanego dla samego ibuprofenu. O taką analizę pokusił się *Chen i wsp.* w ramach badania kohortowego (*Cancer Prevention Study II Nutrition*) przeprowadzonego na dużej populacji kobiet (> 90 000) i mężczyzn (> 80 000). W badaniu odnotowano 35% redukcję ryzyka zachorowania na chP wyłącznie w grupie pacjentów stosujących ibuprofen [20].

Wyniki potwierdziły się ponownie w opublikowanej w ostatnim roku metaanalizie, łączącej rezultaty wszystkich dostępnych badań prospektywnych. Odnotowano 30% redukcję ryzyka chP w grupie pacjentów leczonych ibuprofenem. Takiego związku nie zaobserwowano w grupie stosującej kwas acetylosalicylowy, paracetamol lub pozostałe NLPZ [21].

Efekt działania neuroprotekcynnego NLPZ może być także zależny od płci pacjenta. Na podstawie wyników badania prospektywne-

Tabela 1. Zestawienie substancji testowanych obecnie pod kątem potencjalnego działania neuroprotekcynnego.

Przygotowano na podstawie Yacoubian i wsp. [14]

Grupa farmakologiczna	Substancja lecznicza
Inhibitory MAO-B	Rasagilina Lazabemid
Agoniści dopaminy	Pramipeksol Ropinirol
Substancje wspomagające funkcje mitochondriów	Koenzym Q10 Kreatyna
Antagoniści receptorów NMDA	Amantadyna Ryluzol Memantyna
Substancje hamujące apoptozę	Selegilina Rasagilina Agoniści dopaminy
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Ibuprofen
Antagoniści kanałów wapniowych	Nimodypina
Pochodne tiazolidynodionu	Pioglitazon

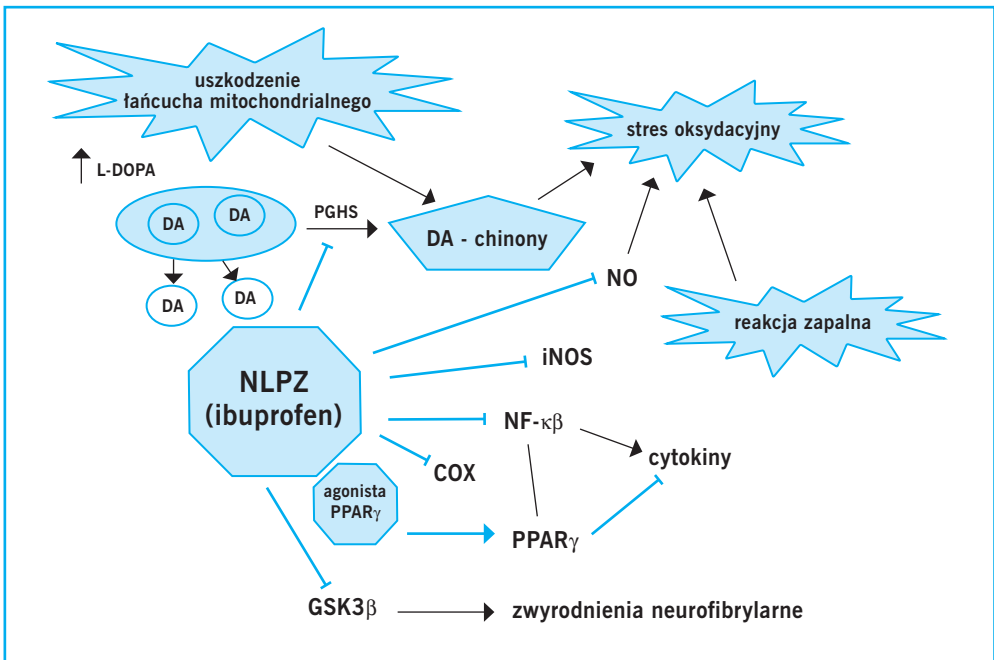
go, do którego zakwalifikowano ponad 1200 chorych z chP oraz 6600 osób jako grupę kontrolną, wysunięto wnioski, iż terapia NLPZ (z wyjątkiem aspiryny) wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia chP u mężczyzn, ale nie ma wpływu na redukcję ryzyka u kobiet [22].

Dlaczego wyłącznie ibuprofen miałby wykazywać działanie neuroprotecyjne i wyróżniać się spośród innych NLPZ? Poniżej w treści prezentowanego artykułu zaproponowano kilka hipotez płynących z badań przedklinicznych, przemawiających za zróżnicowanym mechanizmem działania tego leku. Przypuszcza się, że poza podstawowym działaniem charakterystycznym dla tej grupy, ibuprofen może dodatkowo działać jako czynnik wymiatający reaktywne

formy tlenu azotu, ograniczający produkcję chinonów i ekscytotoksyczność glutaminergiczną [23]. Może także hamować transkrypcję genów poprzez aktywację receptorów dla proliferatorów peroksisomów γ (PPAR- γ), a nawet wywoływać apoptozę mikrogleju (ryc. 2) [24].

■ Podstawowe działanie NLPZ – hamowanie aktywności cyklooksygenazy (COX)

Podstawowy mechanizm działania wszystkich NLPZ polega na blokowaniu cyklooksygenazy i hamowaniu szlaku produkcji prostaglandyn i tromboksanu. Istnieją dwie izoformy cyklooksygenazy (COX 1-2), z których przeważnie COX-2 ulega w większym stopniu indukcji w trakcie uszkodzenia i jest prawdopodobnie



Rycina 2. Proponowane mechanizmy neuroprotecyjnego działania NLPZ (w tym ibuprofenu) w chorobie Parkinsona. Zmodyfikowano na podstawie *Anasuma i Miyazaki* [23]

DA – dopamina, PGHS – syntaza prostaglandyny H, NO – tlenek azotu, iNOS – indukowalna syntaza tlenu azotu, COX – cyklooksygenaza, NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – jądrowy czynnik transkrypcyjny, PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors) – receptory aktywowane przez proliferatory peroksisomów, GSK3 β (β isoform of glycogen synthase kinase 3 enzyme) – kinaza syntazy glikogenu 3

odpowiedzialny za rezolucję stanu zapalnego. Natomiast COX-1 jest enzymem konstytutywnym, obecnym w większości tkanek i narządów. COX-1 bierze udział m.in. w regulacji homeostazy naczyń krwionośnych, wpływa korzystnie na podśluzówkowy przepływ krwi oraz syntezę wodorowęglanów w przewodzie pokarmowym, reguluje funkcję płytek krwi, modyfikuje filtrację kłębuszkową nerek. Wszystkie znane NLPZ blokują oba podtypy enzymów, choć z różną selektywnością.

Ibuprofen należy do grupy NLPZ tzw. pochodnych kwasu propionowego. Poprzez hamowanie cyklooksyzgenazy COX-1 i COX-2 blokuje powstawanie prostaglandyn odpowiedzialnych za ból i procesy zapalne. Blokuje też syntezę tromboksanu, przez co hamuje agregację płytek krwi, jednak to działanie jest krótsze i słabiej wyrażone niż w przypadku kwasu acetylosalicylowego.

Aktywność cyklooksyzgenaz stwierdza się także w mózgu [25]. Ekspresję zwłaszcza COX-2 odnotowano na neuronach, mikrogleju i astrogleju oraz w komórkach naczyń mózgowych [26, 27, 28, 29]. W ciągu ostatnich lat wykazano również znaczącą rolę COX-2 w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych. Dlatego wiele substancji hamujących COX-2 zostało zbadanych pod kątem neuroprotekcji. W mysim modelu chP, wywołanym podaniem 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydiny (MPTP), lub w badaniach z wykorzystaniem zwierząt z nokautem genu kodującego COX-2, zastosowanie NLPZ hamujących COX-2 wywołało częściową lub całkowitą protekcję neuronów dopaminergicznych. Hamując aktywności COX-2 za pomocą rofekoksybu w przebiegu uszkodzenia po MPTP, wykazano zmniejszoną produkcję wolnych rodników i ograniczenie uszkodzenia neuronów [30]. Wyniki niektórych badań wskazują, iż protekcyjny efekt rofekok-

sybu może maleć wraz z upływem czasu od podania [31]. W innej pracy Fewnga i wsp. po podaniu MPTP myszom z nokautem COX-1 i COX-2 zaobserwowali, że nokauty COX-2 wykazują o 20% mniejsze uszkodzenie neuronów, podczas gdy w grupie myszy „dzikich” i z nokautem COX-1 degeneracja neuronów wynosiła 40% [32]. W innym z badań w mysim modelu chP, wywołanym podaniem MPTP, wykazano, że ibuprofen zmniejsza spadek dopaminy w prążkowie w sposób zależny od dawki [33].

Badania in vitro przeprowadzane na hodowlach neuronów śródmózgowia szczurów wykazały, że ibuprofen wpływa protekcyjnie na komórki w sposób niezależny od aktywności COX [34]. Oznacza to, że ibuprofen najprawdopodobniej ingeruje w inne ścieżki rozwoju procesu zapalnego i może posiadać szersze spektrum działania przeciwzapalnego, niezwiązane ściśle z hamowaniem syntezy prostaglandyn [23, 33].

■ Nowe hipotezy dotyczące działania ibuprofenu

■ Ibuprofen jako „wymiatacz” wolnych rodników tlenu azotu

Wolny rodnik tlenu azotu (NO.) jest wysoce toksyczny dla neuronów, zwiększa aktywność COX poprzez mechanizm niezwiązany z cGMP, a także produkcję prozapalnych prostaglandyn [35]. Uważa się więc, że NO. jest jednym z podstawowych elementów reakcji zapalnej. Produkcję NO. zwiększa pobudzony mikroglej poprzez aktywację indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS) lub pośrednio poprzez aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF- κ B), który nasila transkrypcję mRNA dla cytokin prozapalnych (tj. IL - 1 β , IL - 6, IFN - γ , TNF - α), czynników promujących apoptozę komórki (p53, Bax) oraz mRNA dla COX-2 [36, 37, 38].

NLPZ zmniejszają ilość produkowanego mRNA dla iNOS i prawdopodobnie w ten sposób hamują powstawanie NO. Kwas acetylosalicylowy, indometacyna, ketoprofen oraz ibuprofen mogą oddziaływać bezpośrednio jako „wymiatacze” NO. z komórek; działanie to zależy od dawki leków. Powyższy mechanizm sprawdzano w badaniach *in vitro*, gdzie wymienione leki wykazywały efekt protekcyjny w stosunku do neuronów podawanych działaniu NO. [39]. Uważa się, że jest to zupełnie nowe działanie farmakologiczne tych leków, niezależne od hamowania aktywności COX oraz iNOS, ponieważ inne NLPZ, które również hamują COX (np. naproksen) nie wykazują takiego potencjału.

■ **Ibuprofen jako aktywator ligandozależnych czynników transkrypcyjnych (PPAR- γ)**

Proliferatory peroksyosomów (PPAR- γ) są receptorami jądrowymi pełniącymi rolę ligandozależnych czynników transkrypcyjnych. Poprzez regulację ekspresji genów mogą wpływać na procesy podziału i dojrzewania komórek, apoptozę, metabolizm lipidów, regulację insulinozależności lub procesy nowotworzenia. Po związaniu ligandu PPAR- γ staje się hamującym czynnikiem transkrypcyjnym dla genów kodujących prozapalne cytokiny: IL-1 β , IL-6 i TNF- α . Antagonizuje w ten sposób działanie np. NF- κ B [40, 41, 42]. W związku z powyższym obecnie pojawia się coraz więcej dowodów na udział PPAR- γ w przebiegu reakcji zapalnej.

Ekspresję tych receptorów stwierdza się m.in. w tkance tłuszczowej, śledzionie, ale także w mózgu [43]. PPAR- γ występują również na powierzchni makrofagów, dzięki temu prawdopodobnie niektóre NLPZ, zwłaszcza wykazujące powinowactwo do receptorów

tego podtypu, mogą skutecznie hamować wytwarzanie cytokin prozapalnych [42, 44].

Spośród wszystkich NLPZ przede wszystkim ibuprofen i indometacyna łączą się jako ligandy z receptorami PPAR- γ , aczkolwiek indometacyna, w przeciwieństwie do ibuprofenu, podawana w wysokich dawkach może działać cytotoksycznie na neurony [45, 46, 47, 48].

Prawdopodobnie to właśnie głównie temu działaniu przypisuje się protekcyjny wpływ ibuprofenu zaobserwowany w mysim modelu choroby Alzheimerera. Aktywacja PPAR- γ w tym przypadku wpływała na ograniczenie tworzenia się złogów b-amyloidu, kluczowego białka w patogenezie choroby Alzheimerera [45, 49].

Ibuprofen jako agonista PPAR- γ może wykazywać analogię do działania neuroprotekcyjnego leków z grupy tiazolidinedionów (glitazonów), czyli syntetycznych ligandów receptorów jądrowych, stosowanych przede wszystkim w terapii cukrzycy w celu przetamania tkankowej insulinooporności [50]. Ostatnie doniesienia sugerują, że leki z tej grupy mogą odgrywać znaczącą rolę w immunoregulacji, a szczególnie w kontroli reakcji zapalnej. Prawdopodobnie agoniści PPAR- γ nie hamują całkowicie aktywności pobudzonego mikrogleju, ale mogą wpływać na zmianę jego aktywacji w kierunku fenotypu o mniejszej toksyczności i neuroprotekcyjnym działaniu [51]. W badaniach przeprowadzonych na małpach w modelu chP, wywołanym MPTP, po podaniu jednego z tiazolidinedionów – pioglitazonu wykazano znaczną protekcję w stosunku do neuronów dopaminergicznych [52].

■ **Ibuprofen jako czynnik hamujący produkcję chinonów**

Chinony są grupą organicznych związków chemicznych będących cyklicznymi, nienasyconymi diketonami. Toksyczność chinonów może wyzwać stres oksydacyjny, nasilać zmiany

i potęgować postęp degeneracji w chP. Chinony reagują z różnymi białkami funkcjonalnymi, nieodwracalnie zmieniając lub blokując ich rolę [53, 54, 55]. Prowadzą na przykład do zablokowania konwersji protofilamentów α -synukleiny, głównego składnika ciał Lewy'ego, do filamentów, zwiększają w ten sposób jego toksyczność i nasilają uszkodzenie komórek w przebiegu chP [56, 57].

W rodzinnej postaci chP (mutacja PARK2) chinony modyfikują funkcję innego białka – parkiny, czego wynikiem może być zahamowanie ubiquitylizacji nieprawidłowych białek przeznaczonych do degradacji przez proteosomy [58]. Ponadto chinony mogą inaktywować enzym hydroksylazę tyrozynową i ograniczać w ten sposób syntezę dopaminy (DA) w neuronach dopaminergicznych [59, 60]. Chinony mogą również hamować wychwyt zwrotny DA przez zablokowanie transportera dla tego neuroprzekaźnika [61]. Nagromadzenie się chinonów wpływa ponadto na dysfunkcję mitochondriów, gdyż hamują one aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego [62].

Źródłem powstawania chinonów może być sam proces metabolizmu DA lub prekursora DA – lewodopy, a to stanowi z kolei dodatkowy argument w sprawie przypuszczalnie toksycznego działania lewodopy, jako leku podawanego w zaburzeniach motorycznych w przebiegu chP.

Istnieją potencjalnie dwie drogi metabolizmu DA lub lewodopy – poprzez monoaminooksydazę (MAO – B) lub nieenzymatyczna w wyniku autooksydacji z wytworzeniem cytotoksycznych, reaktywnych form tlenu (ROS), chinonów i pozaneuronalnej neuromealiny [63, 64]. DA w obrębie samej szczeliny synaptycznej jest z reguły stabilna, ale wysokie poziomy tego neuroprzekaźnika w przestrzeni okołosynaptycznej, stwierdzone na przykład w wyniku

długotrwałego podawania lewodopy, powodują nasilenie procesów autooksydacji z wytworzeniem DA-chinonów oraz DOPA-chinonów, które są potencjalnie neurotoksyczne, nie tylko dla neuronów dopaminergicznych, ale także dla innych subpopulacji neuronów znajdujących się w bliskim sąsiedztwie [53, 63, 65]. Zatem DA-chinony oraz DOPA-chinony mogą przyczyniać się nie tylko do powstania efektu ekscytotoksyczności w przebiegu chP, ale także do zwiększenia ryzyka działań niepożądanych w trakcie długotrwałej terapii lewodopą [66].

Chinony mogą powstawać także w wyniku enzymatycznej oksydacji przy udziale COX (syntazy prostaglandyny H), lipooksygenazy lub tyrozinazy [65, 67, 68, 69]. NLPZ, w tym ibuprofen, blokując aktywność syntazy prostaglandyny H, mogą ograniczać powstawanie chinonów z dopaminy lub lewodopy, tym samym mogą redukować ryzyko wystąpienia chP lub ograniczać profil działań niepożądanych w terapii lewodopą u pacjentów w stadium klinicznym choroby [66, 70].

■ Ibuprofen jako modulator reakcji mikrogleju

Ibuprofen w organizmie może oddziaływać ponadto na komórki mikrogleju. Aktywowany mikroglej, jak każdy makrofag tkankowy, pełni podwójną rolę w trakcie uszkodzenia komórek nerwowych: po pierwsze stymuluje zapalenie poprzez produkcję prozapalnych cytokin i innych mediatorów zapalenia, po drugie, poprzez fagocytozę i produkcję czynników troficznych i cytokin przeciwzapalnych prowadzi do odnowy i regeneracji. Uważa się jednak, że prozapalny mikroglej może przyczyniać się do zwiększonej śmierci komórek nerwowych poprzez wydzielanie cytotoksycznych związków, takich jak: NO, rodniki hydroksylowe, glutaminyan [71, 72, 73].

Wykazano, że ibuprofen zatrzymuje proliferację i podział w fazie S cyklu komórkowego oraz indukuje apoptozę w komórkach pobudzonego mikrogleju [24]. Apoptoza mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym może przyczynić się w efekcie do zahamowania odpowiedzi zapalnej [74].

■ **Ibuprofen jako czynnik ograniczający ekscytotoksyczność glutaminergiczną**

Glutaminian jest głównym neuroprzekaznikiem pobudzającym w mózgu, ale może działać również silnie neurotoksycznie, zwłaszcza gdy osiągnie wysokie stężenia w przestrzeni pozakomórkowej. Nadmierne uwalnianie glutaminianu, np. z uszkodzonych komórek, powoduje wzrost depolaryzacji błon komórkowych, zwiększony napływ wapnia do komórek i rozpoczyna szereg procesów prowadzących do śmierci komórek.

Tak zwana ekscytotoksyczność glutaminianu jest uważana za jeden z podstawowych mechanizmów leżących u podstaw wielu chorób neurodegeneracyjnych, w tym również chP [75]. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych w hodowli neuronów dopaminergicznych wykazano, że ibuprofen może działać ochronnie, zmniejszając toksyczny wpływ glutaminianu, przez co może zwiększać szanse przeżycia komórek nerwowych [76].

■ **Ibuprofen jako czynnik indukujący fosforylację kinazy syntazy glikogenu (GSK3 β)**

Kinaza syntazy glikogenu 3 β jest jedną z izoform enzymu, którego ekspresję stwierdza się w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie w neuronach, choć także w komórkach glejowych [77, 78, 79]. Enzym ten fosforyluje ponad 40 substratów, przez co ma ogromne znaczenie m.in. w patogenezie chorób neuro-

degeneracyjnych, indukcji stresu oksydacyjnego, procesów apoptotycznych oraz w hamowaniu podziałów komórkowych [80, 81]. Z drugiej strony, jako enzym konstytutywny, jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania neuronów [82, 83]. W badaniach przeprowadzanych na myszach transgenicznym stwierdzono, że aktywność enzymu wspomaga procesy konsolidacji pamięci [84].

Badania genetyczne sygnalizują znaczenie GSK3 β również w patogenezie chP [85, 86]. Mechanizm indukowania apoptozy w neuronach dopaminergicznych przy udziale GSK3 β nie został jeszcze ostatecznie wyjaśniony. W modelach zwierzęcych chP, wywołanych podaniem MPTP, wykazano, że zastosowanie inhibitorów tego enzymu chroni neurony dopaminergiczne przed apoptozą, przywraca prawidłowe poziomy dopaminy w prądkowiu oraz przynosi poprawę funkcji behawioralnych zwierząt [87].

Pojawiły się doniesienia, że fosforylacja GSK3 β przez nieselektywne inhibitory COX może zmniejszać ryzyko wystąpienia chP [88]. W trakcie badań nad oceną skuteczności NLPZ w redukcji ryzyka chorób nowotworowych okazało się, że ibuprofen może indukować fosforylację GSK3 β , ale nie wyjaśniono dotąd, czy to działanie może mieć wpływ na redukcję ryzyka chP [89].

■ **Bezpieczeństwo stosowania ibuprofenu**

Nie rozstrzygnięto w ramach badań epidemiologicznych wielkości dawki, która gwarantowałaby bezpieczeństwo i skuteczność działania neuroprotektynowego ibuprofenu [90].

Dawka i schemat dawkowania w kontekście NLPZ ma istotne znaczenie ze względu na działania niepożądane, jakie przypisuje się tej grupie farmakologicznej, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Wprawdzie na podstawie raportów pochodzących z badań

klinicznych oraz obserwacji epidemiologicznych można stwierdzić, iż ibuprofen charakteryzuje się względnie niskim ryzykiem gastro-, hepato-, czy nefrotoksyczności w porównaniu z pozostałymi NLPZ oraz inhibitorami COX-2 [3, 91]. Natomiast w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego wyniki badań klinicznych oraz wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ostatnich latach nie są już tak zadowalające i wskazują wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie leczenia ibuprofenem, aczkolwiek w dalszym ciągu jest ono niższe niż w terapii diklofenakiem, czy inhibitorami COX-2 [92, 93, 94, 95].

Rozwiązania, jakie obecnie proponuje się w zakresie ograniczania działań niepożądanych po NLPZ, to sprzężanie NLPZ z tlenkiem azotu lub stosowanie preparatów o powolnym uwalnianiu w postaci proleków [96]. Zastosowanie indometacyny w takiej postaci pozwoliło uzyskać 2,5-krotnie wyższe stężenie leku w ośrodkowym układzie nerwowym niż na obwodzie, a tym samym ograniczyć obwodowe działania niepożądane [97]. Podobna strategia może mieć zastosowanie w odniesieniu do ibuprofenu, który słabo przekracza barierę krew-mózg, ma krótki okres półtrwania, w związku z tym, aby można było mówić o jego skutecznym, neuroprotektoryjnym działaniu, powinien być podawany w dawkach wyższych niż dawki analgetyczne.

■ Podsumowanie

Neuroprotekcja w chP w dalszym ciągu pozostaje ważnym celem terapeutycznym. W świetle wyników badań epidemiologicznych NLPZ mogą okazać się korzystne, choć raczej jako leki zapobiegające niż ograniczające postęp choroby.

Działania neuroprotektoryjne niektórych NLPZ (np. ibuprofenu) nie stanowi jednak

o efekcie klasy tych leków. Różnica pomiędzy ibuprofenem a pozostałymi NLPZ, odnotowana w badaniach epidemiologicznych, wskazuje na to, że każdy NLPZ powinien być badany indywidualnie pod kątem działania neuroprotektoryjnego, przez wzgląd na zmienność w zakresie penetracji bariery krew-mózg i siły działania przeciwzapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym. Każdy z tych leków ma ponadto swój własny profil farmakologiczny, niezależny od hamowania szlaku cyklooksigenazy.

Na przykładzie ibuprofenu można założyć, że działania neuroprotektoryjne będą miały leki, których punkt uchwytu stanowią PPAR- γ oraz leki, które ograniczają produkcję chinonów. Jest to niezwykle istotna przesłanka do intensywnych badań nad sposobem ograniczania stanu zapalnego zupełnie nowymi drogami.

Istnieje potrzeba przeprowadzenia większej liczby badań, które potwierdzą jednoznacznie wyjątkową pozycję ibuprofenu, pozwolą ustalić, w jakiej dawce lek działa neuroprotektoryjnie oraz określić grupę docelową pacjentów, dla której długotrwała terapia ibuprofenem wiązałaby się z akceptowalnym stosunkiem korzyści do ryzyka.

Piśmiennictwo:

1. Rainsford K.D. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacol.* 2011; 19: 293 – 297.
2. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2011.
3. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol.* 2009; 17: 275 – 342
4. Rainsford KD. History and development of ibuprofen. W: *Ibuprofen. A critical bibliographic review*, Chapter 1. Rainsford KD (red). Taylor & Francis, London 1999; 3 – 24.
5. Sullivan JE, Farrar HC. Section on clinical pharmacology and therapeutics; committee on drugs, fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127: 580 – 587.
6. Harris RE. COX-2 blockade in cancer prevention and therapy. Humana Press, NJ, Totawa 2002.
7. Rostrom A, Dube C, Lewin G. Use of aspirin and NSAIDs to prevent colorectal cancer (Internet). Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville. (strona źródłowa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/br.fcgi?book=es45>).
8. Brasky TM, Velicer CM, Kristal AR i wsp. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk in the VITamins And

- Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 3185 – 3188.
9. Mahmud SM, Franco EL, Turner D i wsp. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a populationbased nested case-control study. *PLoS One* 2011; 6: 16412.
 10. Brasky TM, Bonner MR, Moysich KB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and breast cancer risk: differences by molecular subtype. *Cancer Causes Control.* 2011; 22: 965 – 975.
 11. Townsend KP, Pratico D. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FASEB J.* 2005; 19: 1592 – 1601.
 12. Kotilinek LA, Westerman MA, Wang Q i wsp. Cyclooxygenase-2 inhibition improves amyloid-beta-mediated suppression of memory and synaptic plasticity. *Brain* 2008; 131: 651 – 664.
 13. Hirohata M, Ono K, Morinaga A, Yamada M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have potent anti-fibrillogenic and fibrildestabilizing effects for alpha-synuclein fibrils in vitro. *Neuropharmacology* 2008; 54: 620 – 627.
 14. Yacoubian TA, Standaert DG. Targets for neuroprotection in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1792: 676 – 687.
 15. Braak H, Del Tredici K, Rub U i wsp. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197 – 211.
 16. McGeer PL, McGeer EG, Rogers J, Sibley J. Anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 335: 1037 – 1039.
 17. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 1672 – 1677.
 18. Chen H, Zhang SM, Hernan MA i wsp. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2003; 60: 1059 – 1064.
 19. Gange J, Power M. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010; 74: 995 – 1002.
 20. Chen H, Jacobs E, Schwarzschild MA i wsp. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2005; 58: 963 – 967.
 21. Gao X, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76: 863 – 869.
 22. Hernan MA, Logroscino G, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1097 – 1099.
 23. Asanuma M, Miyazaki I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's disease: possible involvement of quinone formation. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006; 6: 1313 – 1325.
 24. Elsisli NS, Darling-Reed S, Lee EY i wsp. Ibuprofen and apigenin induce apoptosis and cell cycle arrest in activated microglia. *Neurosci Lett.* 2005; 375: 91 – 96.
 25. Kaufman WE, Andreasson KI, Isakson PC, Worley PF. Cyclooxygenases and the central nervous system. *Prostaglandins* 1997; 54: 601 – 624.
 26. Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE i wsp. Expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* 1993; 11: 371 – 386.
 27. Tocco G, Freire-Moar J, Schreiber SS i wsp. Maturation regulation and regional induction of cyclooxygenase-2 in rat brain: implications for Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 1997; 144: 339 – 349.
 28. Hirst WD, Young KA, Newton R i wsp. Expression of COX-2 by normal and reactive astrocytes in the adult rat central nervous system. *Mol Cell. Neurosci.* 1998; 13: 57 – 68.
 29. Basu A, Krady JK, O'Malley M i wsp. The type 1 interleukin-1 receptor is essential for the efficient activation of microglia and the induction of multiple proinflammatory mediators in response to brain injury. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6071 – 6082.
 30. Teismann P, Tieu K, Choi DK i wsp. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003; 100: 5473 – 5478.
 31. Przybykowski A, Kurkowska-Jastrzebska I, Joniec I i wsp. Cyclooxygenases mRNA and protein expression in striata in the experimental mouse model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine administration to mouse. *Brain Res.* 2004; 1019: 144 – 151.
 32. Fewng ZH, Wang TG, Li DD i wsp. Cyclooxygenase-2-deficient mice are resistant to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced damage of dopaminergic neurons in the substantia nigra. *Neurosci. Lett.* 2002; 329: 354 – 358.
 33. Rainsford KD, Kean WF, Ehrlich GE. Triad (GI, CV, Hepatic) composite toxicity ratings for use in assessing the overall safety of NSAIDs. *Intern Med J.* 2008; 38: 32.
 34. Carrasco E, Casper D, Werner P. Dopaminergic neurotoxicity by 6-OHDA and MPP+: differential requirement for neuronal cyclooxygenase activity. *J Neurosci Res.* 2005; 81: 121 – 131.
 35. Salvemini D, Misko TP, Masferrer JL i wsp. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993; 90: 7240 – 7244.
 36. Murphy S, Simmons MI, Agullo I i wsp. Synthesis of nitric oxide in CNS glial cells. *Trends Neurosci.* 1993; 16: 323 – 328.
 37. Meyer M, Schreck R, Baeuerle PA. H2O2 and antioxidants have opposite effect on activation NF- κ B and AP - 1 in intact cells: AP - 1 as secondary antioxidant responsive factor. *EMBO J.* 1993; 12: 2005 – 2015.
 38. Simpson CS, Morris BJ. Activation of nuclear factor κ B by nitric oxide in rat striatal neurons: differential inhibition of the p50 and p65 subunits by dexamethasone. *J. Neurochem.* 1999; 73: 353 – 361.
 39. Asanuma M, Nishibayashi-Asanuma S, Miyazaki I i wsp. Neuroprotective effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs by direct scavenging of nitric oxide radicals. *J. Neurochem.* 2001; 76: 1895 – 1904.
 40. Ricote M, Li AC, Willson TM i wsp. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998; 391: 79 – 82.
 41. Yang XY, Wang LH, Chen T i wsp. Activation of human T lymphocytes is inhibited by peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) agonists. PPAR γ co-association with transcription factor NFAT. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 4541 – 4544.
 42. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82 – 86.
 43. Elbrecht A, Chen Y, Cullinan CA i wsp. Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors γ 1 and γ 2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 224: 431 – 437.
 44. Ohara M, Sawa T. Current topics in the regulation of prostanoids-4. The feedback regulation by PPAR-gamma. *Masui* 1999; 48: 146 – 151.
 45. Lim GP, Yang F, Chu T i wsp. Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2000; 20: 5709 – 5714.
 46. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are activated by indomethacin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 3406 – 3410.
 47. Weggen S, Eriksen JL, Das P i wsp. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β 42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001; 414: 212 – 216.
 48. Kurkowska-Jastrzebska I, Czlonkowski A, Czlonkowska A. Ibuprofen and the mouse model of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006; 59: 988 – 989.
 49. Combs CK, Johnson DE, Karlo JC i wsp. Inflammatory mechanisms in Alzheimer disease: inhibition of β -amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPAR γ agonists. *J. Neurosci.* 2000; 20: 558 – 567.
 50. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA i wsp. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 12953 – 12956.
 51. Carta AR, Pisanu A, Carboni E. Do PPAR-Gamma Agonists Have a Future In Parkinson's Disease Therapy? *Parkinson's Disease* 2011.
 52. Swanson C, Joers V, Bondarenko V i wsp. The PPAR γ agonist pioglitazone modulates inflammation and induces neuroprotection in parkinsonian monkeys. *J Neuroinflammation.* 2011; 8: 91.
 53. Graham DG. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Mol. Pharmacol.* 1978; 14: 633 – 643.

54. Fornstedt B, Rosengren E, Carisson A. Occurrence and distribution of 5-S-cysteinyl derivatives of dopamine, dopa and dopac in the brains of eight mammalian species. *Neuropharmacology* 1986; 25: 451 - 454.
55. Ito S, Fujita K. Conjugation of dopa and 5-s-cysteinyl dopa with cysteine mediated by superoxide radical. *Biochem. Pharmacol.* 1982; 31: 2887-2889.
56. Conway KA, Lee SJ, Rochet JC i wsp. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both alpha-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 571 - 576.
57. Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM i wsp. Kinetic stabilization of the α - synuclein protofibril by a dopamine - α - synuclein adduct. *Science* 2001; 294: 1346 - 1349.
58. La Vole MJ, Ostaszewski BL, Weihofen A i wsp. Dopamine covalently modifies and functionally inactivates parkin. *Nat. Med.* 2005; 11: 1214 - 1221.
59. Xu Y, Stokes AH, Roskoski R Jr, Vrana KE. Dopamine in the presence of tyrosinase, covalently modifies and inactivates tyrosine hydroxylase. *J. Neurosci. Res.* 1998; 54: 691 - 697.
60. Kuhn DM, Arthur RE Jr, Thomas DM, Eflerker LA. Tyrosine hydroxylase is inactivated by catechol-quinones and converted to redox-cycling quinoproteins: possible relevance to Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 1999; 73: 1309 - 1317.
61. Whitehead RE, Ferrer JV, Javitch JA, Justice JB. Reaction of oxidized dopamine with endogenous cysteine residues in the human dopamine transporter. *J. Neurochem.* 2001; 76: 1242 - 1251.
62. Li H, Dryhurst G. Irreversible inhibition of mitochondrial complex I by 7-(2- aminoethyl)-3,4-dihydro-5-hydroxy-2H-1,4-benzothiazine-3-carboxylic acid (DHB-1): a putative nigral endotoxin of relevance to Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 1997; 69: 1530 - 1541.
63. Sulzer D, Boguslavsky J, Larsen KE i wsp. Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 11896 - 11874.
64. Sulzer D, Zejca L. Intraneuronal dopamine - quinone synthesis: a review. *Neurotox. Res.* 2000; 1: 181 - 195.
65. Tse DC, McCreery RL, Adams RN. Potential oxidative pathways of brain catecholamines. *J. Med. Chem.* 1976; 19: 37 - 40.
66. Anasuma M, Miyazaki I, Ogawa N. Dopamine or L - DOPA - induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease. *Neurotox. Res.* 2003; 5: 165 - 176.
67. Korytkowski W, Sarna T, Kalyanaram B, Sealy RC. Tyrosinase - catalyzed oxidation of dopa and related catechol(amines): a kinetic electron spin resonance investigation using spin - stabilization and spin label oximetry. *Biochim. Biophys. Acta.* 1987; 924: 383 - 392.
68. Rosel MA, Blarizino C, Foppoli C i wsp. Lipoygenase - catalyzed oxidation of catecholamines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 200: 344 - 350.
69. Hastings TG. Enzymatic oxidation of dopamine: the role of prostaglandin H synthase. *J. Neurochem.* 1995; 64: 919 - 924.
70. Anasuma M, Miyazaki I, Ogawa N. Neuroprotective effects of nonsteroidal anti - inflammatory drugs on neurodegenerative diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 695 - 700.
71. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003; 53: 26 - 36.
72. Koutsilieri E, Scheller C, Grunblatt E i wsp. Free radicals in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2002; 249: 1-5.
73. Jana S, Maiti AK, Bagh MB i wsp. Dopamine but not 3,4 - dihydroxy phenylacetic acid (DOPAC) inhibits brain respiratory chain activity by autooxidation and mitochondria catalyzed oxidation to quinone products: implications in Parkinson's disease. *Brain Res.* 2007; 1139: 195-200.
74. Pender MP, Rist MJ. Apoptosis of inflammatory cells in immune control of the nervous system: role of glia. *Glia* 2001; 36: 137 - 144.
75. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988; 1: 623 - 634.
76. Casper D, Yaparparli U, Rempel N, Werner P. Ibuprofen protects dopaminergic neurons against glutamate toxicity in vitro. *Neurosci Lett.* 2000; 289: 201 - 204.
77. Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J* 1990; 9: 2431 - 2438.
78. Takahashi M, Tomizawa K, Ishiguro K. Distribution of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3beta, phosphatases 2A and 2B, and phosphorylated tau in the developing rat brain. *Brain Res.* 2000; 857: 193 - 206.
79. Takahashi M, Tomizawa K, Kato R i wsp. Localization and developmental changes of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 beta in rat brain. *J. Neurochem.* 1994; 63: 245 - 255.
80. Peineau S, Bradley C, Taghibiglou C i wsp. The role of GSK- 3 in synaptic plasticity. *Br J Pharmacol.* 2008; 153: 428 - 437.
81. Hur EM, Zhou FQ. GSK3 signalling in neural development. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 539 - 551.
82. Ougolkov AV, Bone ND, Fernandez-Zapico ME i wsp. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 activity leads to epigenetic silencing of nuclear factor (κ)B target genes and induction of apoptosis in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood* 2007; 110: 735 - 742.
83. Takada Y, Fang X, Jamaluddin MS, Boyd DD, Aggarwal BB. Genetic deletion of glycogen synthase kinase-3beta abrogates activation of I κ B α by kinase, JNK, Akt, and p44/p42 MAPK but potentiates apoptosis induced by tumor necrosis factor. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 39541 - 39554.
84. Peineau S, Taghibiglou C, Bradley C i wsp. LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3beta. *Neuron* 2007; 53: 703 - 717.
85. Kwok JB, Hallupp M, Loy CT i wsp. GSK3B polymorphisms alter transcription and splicing in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2005; 58: 829 - 839.
86. Infante J, García-Gorostiaga I, Sánchez-Juan P i wsp. Synergistic effect of two oxidative stress-related genes (heme oxygenase-1 and GSK3 β) on the risk of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 760 - 762.
87. Wang W, Yang Y, Ying C i wsp. Inhibition of glycogen synthase kinase-3beta protects dopaminergic neurons from MPTP toxicity. *Neuropharmacol.* 2007; 52: 1678 - 1684.
88. Qin W, Peng Y, Ksziezak-Reding H i wsp. Inhibition of cyclooxygenase as potential novel therapeutic strategy in N141I presenilin-2 familial Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry* 2006; 11: 172 - 181.
89. Greenspan EJ, Madigan JP, Boardman LA, Rosenberg DW. Ibuprofen inhibits activation of nuclear (β)-catenin in human colon adenomas and induces the phosphorylation of GSK-3(β). *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4: 161 - 171.
90. McGeer PL, McGeer EG. NSAIDs and Alzheimer disease: epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiol Aging.* 2007; 28: 639 - 647.
91. Kean WF, Rainsford KD, Kean IRL. Management of chronic musculoskeletal pain in the elderly: opinions on oral medication use. *Inflammopharmacol.* 2008; 16: 53 - 75.
92. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S i wsp. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br Med J.* 2011; 342: 7086.
93. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007; 370: 2138 - 2151.
94. Purcell H. Ibuprofen and cardiovascular safety: where do we stand? *J R Soc Med.* 2007; 100: 7 - 10.
95. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A i wsp. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634 - 1642.
96. Wallace JL. Nitric oxide, aspirin-triggered lipoxins and NO-aspirin in gastric protection. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 133 - 137.
97. Dahan A, Hoffman A. Mode of administration dependent uptake of indomethacin: sustained systemic input increases brain influx. *Drug Metab Dispos.* 2007; 35: 321 - 324.

Adres do korespondencji:

Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

Zarządzanie kryzysem na przykładzie placówki medycznej

Aleksandra Ślifirska*

Czym różnią się kryzysy dobrze zarządzane od źle zarządzanych? Publikacjami w mediach. O tych pierwszych właściwie niewiele się słyszy. O drugich wszędzie jest głośno. A już w szczególności, gdy dotyczą one placówki medycznej. Źle postawiona diagnoza, która skończyła się śmiercią pacjenta, może ściągnąć do ośrodka ochrony zdrowia wszystkie najważniejsze media. I niezależnie od tego, jak szpital czy klinika funkcjonują na co dzień, zignorowanie dziennikarzy może tylko pogorszyć sytuację.

Budowanie dobrej reputacji placówki medycznej trwa latami. Kiedy ma się stałych pacjentów i wyrobioną markę, wydaje nam się, że już nic nie może nią zachwiać. I właśnie w najmniej spodziewanym momencie coś się dzieje. Lekarz postawił złą diagnozę i pacjentka zmarła po powrocie do domu lub zwolniony lekarz oskarża byłych przełożonych o mobbing. Nagle w klinice pojawiają się media. Jak wtedy zachowuje się personel? Odmawia jakiegokolwiek komentarza czy rozmawia z dziennikarzami? W jaki sposób to robi?

■ „Jest niewinny, nie ma więc nic do ukrycia”

Niezależnie od powodu przyjazdu mediów, niezgodna na rozmowę z nimi jest najgor-

szym z możliwych rozwiązań. Dziennikarze materiały i tak zrealizują, tylko bez wypowiedzi głównego zainteresowanego. Odmowa rozmowy z dziennikarzem to jednocześnie pozbawianie się prawa do obrony. W kontaktach z mediami nie działa zasada „jest winny, więc się tłumaczy”, ale „jest niewinny, nie ma więc nic do ukrycia”. I właśnie z takim podejściem powinno się komunikować mediom swoją wersję zdarzeń. Tymczasem zarówno w dużych, jak i małych ośrodkach medycznych często się o tym zapomina. Dziennikarz w czasie kryzysu nie jest mile widziany w placówce medycznej. Wiele sytuacji kryzysowych w ogóle nie zyskałoby rozgłosu, gdyby od początku komunikacja z mediami przebiegała prawidłowo. Jakich błędów należy się więc wystrzegać?

■ Komunikacja to podstawa

Kiedy umiera pacjentka, jej krewni za wszelką cenę chcą zdobyć od lekarza jak najwięcej informacji. Próbuje rozmawiać z personelem, ale bardzo często pracownicy beznamiętnym tonem powtarzają „nic nie mogliśmy zrobić, tego nie dało się przewidzieć, to nie jest nasza wina”. Zdenerwowana rodzina wyszukuje w tabloidzie numer do redaktora dyżurnego i informuje o swoim problemie. Dwa dni później ukazuje się pierwszy artykuł pod tytułem „Lekarz zabił

moją mamę”. W klinice nagle pojawiają się reporterzy z różnych mediów. Kolejne odmowy komentarza tylko wzmacniają spekulacje. Dziennikarze zaczynają wypytywać innych pacjentów i okolicznych mieszkańców. Ci powtarzają, że lekarz nie raz pomylił się przy wypisywaniu recept. Ktoś jeszcze doda, że kilka razy czuł od niego alkohol. Ktoś inny wspomni, że ma problemy rodzinne i przez to chodzi taki roztargniony. W pewnym momencie media nie są już zainteresowane śmiercią pacjentki. Wynajdują wszystkie pomyłki lekarza z jego całej kariery zawodowej. I nagle szanowany kiedyś lekarz staje się alkoholiczkiem i bezdusznym służbistą.

Wróćmy do początku. Jak zachowaliby się krewni, gdyby lekarze otwarcie wytłumaczyli, co było przyczyną śmierci pacjentki? Czy rodzina szukałaby wtedy pomocy mediów? W każdym zawodzie zaufania publicznego komunikacja to podstawa. W przypadku lekarzy komunikacja z pacjentem i jego rodziną jest równie ważna, jak zastosowana terapia. A rozmowa z dziennikarzami to także rozmowa z pacjentami. Media pełnią jedynie rolę pośrednika, za pomocą którego komunikat dociera do szerszej grupy odbiorców.

■ **Lekarz zamiast rzecznika lub prawnika**

Kiedy lekarz nie chce rozmawiać z mediami, dziennikarze próbują znaleźć innego pracownika, który mógłby się wypowiedzieć. Większe ośrodki medyczne często zatrudniają własnego rzecznika prasowego. I jeszcze częściej traktują go jak tarczę, za którą się chowają przed pytaniami reporterów. W końcu jego praca właśnie na tym polega. Tylko co właściwie rzecznik ma do powiedzenia w tej sprawie? Może wygłosić oficjalne oświadczenie kliniki bądź lekarza, odpowiedzieć ogólnie na kilka pytań, ale

nic więcej. Nie zajmował się pacjentką, może nawet sam nie jest lekarzem, wie tylko tyle, ile przekazał mu lekarz.

Zdarza się także, że zatrudniany jest od razu także prawnik. W przypadku śmierci pacjentki nie jest to najgorszy pomysł. Prawnika niech doradza, proponuje rozwiązania, ale dla mediów powinien zostać niewidoczny. Skoro rzecznik twierdzi, że lekarz nie zawinił, to po co mu prawnik? No właśnie, prawnik zawsze powinien działać w ukryciu i być ścisłym doradcą dla zarządzających ośrodkiem. Prawnika nie powinien występować w oficjalnych spotkaniach dla mediów, ponieważ na tle całej sytuacji nie będzie to osoba, z racji przydzielonych jej zadań, wzbudzająca zaufanie.

Dziennikarze chcą uzyskać informacje z samego źródła. Od osoby, która doskonale wie, jak przebiegało leczenie, co spowodowało problemy, czy wcześniej były podobne sytuacje. Kto w tej kwestii będzie lepiej poinformowany od lekarza prowadzącego? Zarówno dla dziennikarza, jak i pacjentów to właśnie on jest najbardziej wiarygodny.

■ **Unikanie medycznego żargonu**

Rozważmy tę samą sytuację, tym razem zakładając, że lekarz postanowił porozmawiać z dziennikarzami. Część z nich od lat zajmuje się tematyką zdrowia, ale żaden nie ma wykształcenia medycznego. Natomiast specjalista z kliniki używa bardzo skomplikowanej terminologii. Podaje groźnie brzmiącą nazwę zabiegu, ale nie wyjaśnia na czym on polega. „Zostały wykonane następujące czynności” i znowu padają medyczne nazwy. Należy zawsze pamiętać o tym, że sposób, w jaki będziemy przedstawiać informacje dziennikarzom (przejrzystość, wyjaśnianie pojęć), będzie miał bezpośredni wpływ na jakość artykułu, który ukaże się po spotka-

niu, jak też na to, w jaki sposób będziemy w artykule dziennikarza przedstawieni.

To, w jaki sposób lekarz się wypowiada, ma ogromny wpływ na jego odbiór przez otoczenie. Rozmawiając z pacjentem, musi mieć pewność, że został dobrze zrozumiany. Inaczej w jaki sposób ktoś może świadomie zgodzić się na operację, nie mając pełnej wiedzy na temat ryzyka? W komunikacji z pacjentami i dziennikarzami należy założyć, że rozmówca nie ukończył uczelni medycznej. Dlatego należy wypowiadać się w sposób zrozumiały dla rozmówcy. Jeśli nie można uniknąć użycia skomplikowanego terminu, należy wyjaśnić go w kilku słowach, aby każdy mógł go zrozumieć.

■ Język emocjonalny

Coraz rzadziej można spotkać starodawne wnętrza rodem z PRL-u, jednak pewne modele zachowań nadal są powszechne. Brak uśmiechu i sympatii w odniesieniu do przedstawicieli mediów czy pacjentów znacząco obniża wizerunek placówki medycznej. W ośrodku ochrony zdrowia, który chce uchodzić za nowoczesny i dbający o pacjentów, przyjazne podejście i komunikatywność to podstawa. Negatywne nastawienie jest coraz częściej piętnowane, przez co gabinet, przychodnia czy szpital są bardziej narażone na występowanie kryzysów. Rozmawiając z rodziną pacjentki lub dziennikarzami, nie można przedstawiać sytuacji wyłącznie z medycznego punktu widzenia. Lekarz tłumacząc i odpowiadając na dany temat, musi uwzględnić punkt widzenia pacjenta i spoleczności. Dziennikarzy interesują konkretne liczby i fakty. Natomiast pacjent skupi się na przekazanych emocjach. Lekarz, któremu zależy na pacjencie, wyraża się na jego temat w ciepłych słowach. Wykorzystuje język emocjonalny,

tak w codziennych kontaktach z pacjentem, jak i w rozmowie z dziennikarzami. Zamiast mówić: „pacjentka jest stale monitorowana”, powie: „Pani Anna jest pod naszą stałą opieką. Zajmują się nią najlepsi specjaliści.” Wyrażanie emocji jest szczególnie ważne w przypadku śmierci pacjentki. Lekarz, który nie zareaguje lub wypowie suchą formułkę: „moje kondolencje”, wzbudzi zdecydowanie mniejsze zaufanie niż mówiąc: „szczerze współczujemy, udzielamy rodzinie wsparcia”. Wykorzystywanie emocjonalnych słów w komunikacji ociepla wizerunek specjalisty. Nawet jeżeli używa ich w zdaniu, w którym przyznaje się do popełnionego błędu i szczerze za niego przeprosza.

■ Metoda „zdarłej płyty”

Kiedy dziennikarze stoją w drzwiach kliniki i zadają setki pytań, nagle może paść takie, na które nikt nie potrafi odpowiedzieć. Spekulowanie i zastanawianie się, co może się wydarzyć, jeśli zajdą pewne okoliczności, nie jest dobrym pomysłem. Tak samo jak zostawienie dziennikarzy bez odpowiedzi. W pierwszym przypadku takie spekulacje mogą zostać uznane za realne prognozy dotyczące zdrowia pacjenta. I kiedy się nie sprawdzają, pojawią się głosy, że ten pan chyba nie wie, co mówi. Zostanie też przytoczona wypowiedź innego specjalisty, który stwierdzi, że „w takich przypadkach nie mogła nastąpić nagła poprawa, ponieważ...”. A to poważnie naruszy wizerunek lekarza. Nieodpowiadanie na pytanie skutkuje tym, że dziennikarze poszukują innej osoby chętnej do wypowiedzi. Jak więc się zachować? Najlepiej przyznać się do chwilowej niewiedzy, z zastrzeżeniem, że we wskazanym terminie będzie się już ją posiadało. Oczywiście dotyczy to pytań, na które odpowiedzi można udzielić. W przypadku pytań naruszających tajemnicę lekarską,

lepiej powiedzieć wprost, że ze względu na dobro pacjenta, takich odpowiedzi nie można udzielić. I stosować tzw. metodę zdartej płyty, czyli do skutku powtarzać, iż obowiązuje nas tajemnica lekarska.

Niezależnie od przyczyn kryzysu i wielkości placówki medycznej szczerą i przejrzystą komunikacją jest nieodzowna. Dziennikarze nie są wrogami lekarzy. Po prostu szukają pełnej i rzetelnej informacji. Jeśli zostanie im ona dostarczona od razu, nie będą musieli jej szukać poza głównym źródłem informacji. Odmawiając komentarza i nie uczestnicząc

w dialogu z mediami, sami odbieramy sobie prawo do obrony. Komunikując się z dziennikarzami warto stosować ten sam język, którego używamy w odniesieniu do pacjentów. W końcu media to pośrednik, za pomocą którego lekarz dociera do setek tysięcy potencjalnych pacjentów.

Adres Autorki: Aleksandra Ślifirska
a.slifirska@koboldpr.pl

* Aleksandra Ślifirska – założycielka i współwłaścicielka agencji Kobold Public Relations oraz marki MedicaPR.

Elektroniczna Dokumentacja Medyczna, czyli jak skutecznie zarządzać obiegiem dokumentów w placówkach ochrony zdrowia

Aktualny stan prawny, nowe technologie i możliwości finansowania inwestycji

26 czerwca 2013 r., Warszawa

Od 1 sierpnia 2014 r. każda placówka ochrony zdrowia będzie zobligowana do prowadzenia elektronicznej dokumentacji medycznej. Zanim jednak wybierze owo oprogramowanie oraz sprzęt spośród dostępnych na rynku rozwiązań, będzie musiała zapewnić wcześniej finansowanie całego projektu.

Proponowana tematyka konferencji:

- dokumentacja medyczna w świetle aktualnych przepisów
- finansowanie inwestycji informatycznych w służbie zdrowia
- bezpieczeństwo danych pacjentów w elektronicznym obiegu dokumentów
- digitalizacja dokumentów medycznych
- systemy rozpoznawania tekstu w dokumencie i obrazie OCR/OMR
- workflow – automatyzacja procesów biznesowych
- systemy radiologiczne (RIS)
- systemy do archiwizacji i udostępniania obrazów (PACS)
- systemy do badań laboratoryjnych (LIS)
- przetwarzanie i dostęp do dokumentacji medycznej w ramach Systemu Informacji Medycznej
- elektroniczne archiwum i brakowanie elektronicznych dokumentów medycznych
- tablet w służbie zdrowia – szybki dostęp do dokumentacji
- Elektroniczna Karta Pacjenta i Lekarza, E-rejestracja, E-recepta
- wykorzystanie podpisu elektronicznego w placówkach medycznych
- wystawa sprzętu: skanery, urządzenia wielofunkcyjne, serwery, etc.

Udział w konferencji jest bezpłatny dla:

* przedstawicieli prywatnych i publicznych placówek ochrony zdrowia, w tym: kadry menedżerskiej z działów: administracji, IT finansów, zamówień, HR oraz zakładów diagnostyki obrazowej i zakładów diagnostyki laboratoryjnej;

* przedstawicieli administracji publicznej, w tym: przedstawicieli administracji samorządowej – przedstawicieli Urzędów Wojewódzkich odpowiedzialnych za zdrowie publiczne oraz reprezentantów władz powiatowych – doradców ds. ochrony zdrowia; przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia; przedstawicieli Narodowego Funduszu Zdrowia.

Rejestracja: <http://www.multitrain.pl/home/kalendarium/05-06-2013-dokumentacja-medyczna-elektroniczna-vs-papierowa/rejestracja-171.htm>

Medycyna podróży – co lekarz rodzinny wiedzieć powinien?

Travel medicine – what family physician should know?

dr n. med. Małgorzata Koziarska-Rościszewska

Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

NZOZ, Poradnia Lekarzy Rodziny Vitaplus w Łodzi

kierownik poradni: dr n. med. Małgorzata Koziarska-Rościszewska

Zaakceptowano do druku: 29.03.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Co roku miliony ludzi na całym świecie, w tym Polacy, odbywają podróże do krajów tropikalnych. Wiąże się to z ryzykiem zapadania na schorzenia typowe dla tej strefy klimatycznej. Z drugiej strony obserwuje się zmiany w epidemiologii chorób tropikalnych; pojawiają się one poza dotychczasową strefą. Jednocześnie coraz częściej udział w dalekich wyjazdach zagranicznych biorą osoby wymagające szczególnej opieki – dzieci, seniorzy, osoby przewlekle chore, kobiety w ciąży. W związku z tym lekarz rodzinny powinien wiedzieć, jak należy przygotować pacjentów do egzotycznych podróży, a także na jakie elementy zagrożenia zdrowia w tropikach zwrócić uwagę. **Słowa kluczowe:** medycyna podróży, epidemiologia, profilaktyka, szczepienia, malaria, denga, żółta gorączka, filarioza, larwa wędrująca skórna, ameboza, schistosomatoza, biegunka podróży.

■ **Abstract:** Every year millions of people worldwide, and Poles among them, travel to tropical countries. It is associated with an increased risk of the diseases typical for this climatic zone. Changes in the epidemiology of tropical diseases are being observed as well; they appear outside the current zone. People requiring the particular medical care – children, elderly, chronically ill, pregnant women participate in distant trips abroad more often. Therefore a family doctor should know how to prepare properly the patients for exotic travels, as well as to make them to be aware of some health threats in tropics. **Key words:** travel medicine, epidemiology, prevention, vaccinations, malaria, dengue fever, yellow fever, filariasis, migrating skin larva, amoebiasis, schistosomiasis, diarrhoea.

■ Wprowadzenie

Podróże zawsze towarzyszyły cywilizacji. Naturalna ciekawość świata, chęć zdobywania nowych doświadczeń, poznania nowych miejsc i ludzi, a także względy ekonomiczne sprzyjały wędrownikom i migracjom ludności. W obecnych czasach nawet najodleglejsze zakątki świata stały się dzięki osiągnięciom cywilizacyjnym dostępne dla turystów i osób

podróżujących służbowo. Według danych Światowej Organizacji Turystyki (UNWTO) co roku podróże do krajów rozwijających się odbywa ponad 150 mln osób, przy czym w większości są to wyjazdy do Azji Płd. (52 mln), Ameryki Płd. (37 mln) i Afryki (31 mln) [1,2,3]. Również w Polsce obserwuje się stale wzrastającą liczbę osób wyjeżdżających w celach turystycznych i zawodowych.

Obecnie sięga ona ponad 1mln [1]. Zjawisko to wiąże się z ryzykiem zapadania na schorzenia typowe dla strefy tropikalnej i przywlekanie tych chorób do kraju (np. liczbę przypadków malarii przywlekanych corocznie do Europy szacuje się na 10 tys.) [4]. Z drugiej strony obserwuje się zmiany w epidemiologii chorób tropikalnych, pojawiają się one bowiem poza dotychczasową strefą (np. denga na Maderze, malaria w Grecji) [5,6]. Coraz częściej udział w wyjazdach zagranicznych biorą osoby wymagające szczególnej opieki – dzieci, seniorzy, osoby przewlekle chore, kobiety w ciąży. Przy tym turystycznym celem są także atrakcyjne kraje Afryki Płn. i Azji Mniejszej, będące niestety siedliskiem endemicznego występowania wielu chorób zakaźnych i pasożytniczych [7].

W związku z tym lekarz rodzinny powinien wiedzieć, jak należy przygotować pacjentów do egzotycznych podróży, jakie elementy zagrożenia zdrowia są szczególnie ważne oraz na jakie objawy i w jakim czasie należy zwracać uwagę u osób powracających z tropików. Szczegółowo tym problemem zajmują się lekarze będący specjalistami medycyny podróży, ale lekarz

rodzinny, mający najczęstszy i najpełniejszy kontakt ze swoimi pacjentami, ma największe możliwości zarówno jeśli chodzi o profilaktykę przed wyjazdem, jak i zaobserwowanie niepokojących dolegliwości po powrocie z podróży.

Większość objawów, z jakimi zgłaszają się pacjenci po powrocie z krajów tropikalnych, ma charakter łagodny. Ok. 10% dolegliwości jest przyczyną wizyty u lekarza, a ok. 1% wiąże się z obecnością schorzenia wymagającego hospitalizacji [8]. Najczęściej stwierdzane zachorowania podczas podróży do krajów rozwijających się zestawiono w tab. 1. Natomiast u osób powracających z krajów strefy gorącej najczęściej występują biegunki, infekcje górnych dróg oddechowych oraz gorączka i stany podgorączkowe [9]. Warto pamiętać, że – jak wskazują wyniki wielośrodkowego badania europejskiego – najczęstszą przyczyną gorączki po powrocie z krajów tropikalnych i rozwijających się jest malaria [4]. To szczególnie ważne w obliczu faktu, że w Polsce śmiertelność z powodu malarii przekracza wielokrotnie średnią europejską [10,11]. Wynika to głównie ze zbyt późne-

Tabela 1. Częstość występowania problemów zdrowotnych w czasie miesiąca podróży w krajach rozwijających się [5]

Schorzenie (region)	Częstość [%]
Biegunka podróżnych	20-60
Infekcje górnych dróg oddechowych	10-13
Malaria (Afryka Zach.)	4
Gorączka denga	1
WZW A	0,04
Dur brzuszny (Indie, Afryka)	0,03%
HIV	< 0,01
Cholera	< 0,001
Poliomyelitis	< 0,0001

go rozpoznania choroby, ale także z powodu niestosowania przez turystów odpowiedniej profilaktyki [11,12,13]. Podczas badania chorego powracającego z tropików należy w diagnostyce różnicowej uwzględnić także inne zarażenia pasożytnicze, mogące prowadzić do ciężkich uszkodzeń narządowych i zagrożenia życia [14].

■ Profilaktyka [15]

Profilaktyka chorób tropikalnych i chorób związanych z dalekimi podróżami obejmuje szereg działań:

- szczepienia ochronne – „uniwersalne” (np. przeciw WZW A i B) i zależne od strefy wyjazdu (np. przeciw żółtej febrze)
- profilaktykę malarii (farmakologiczną – leki antymalaryczne dobrane zależnie od kraju pobytu, płci, wieku i stanu zdrowia pacjenta (!) – np. Malarone, Lariam, Arechin; behawioralną – profilaktyka ukłuc przez komary – odpowiedni ubiór, repelenty)
- zabezpieczenia przed ukąszeniami owadów (repelenty, odpowiednie ubranie)
- zasady higieny w tropiku (płyny, posiłki, higiena osobista)
- zabezpieczenia przed udarem cieplnym i słonecznym
- zabezpieczenia przed urazami
- zabezpieczenia przed groźnymi zwierzętami na lądzie i w wodzie (odpowiedni ubiór, unikanie kontaktu z niebezpiecznymi zwierzętami)
- zabezpieczenia przed inwazjami pasożytów (odpowiedni ubiór, obuwie, przestrzeganie zasad higieny)
- profilaktyka zakrzepów i zatorów (ze względu na długie loty samolotem) – stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej.

■ Szczepienia ochronne dla osób podróżujących

Szczepienia ochronne są bardzo ważnym elementem w profilaktyce osób podróżujących. W tab. 2 zestawiono te najczęściej zalecane. Aktualne dane można znaleźć na stronie internetowej Głównego Inspektora Sanitarnego GIS [16]. Pamiętać należy, że szczepienia powinny być dobierane indywidualnie (zależnie od celu i charakteru podróży, wieku, stanu zdrowia, itp.). Ważne jest, aby cykl szczepień zacząć odpowiednio wcześnie. Najbezpieczniej, przy zaplanowanej egzotycznej podróży, rozpocząć je nie później niż 6-8 tygodni przed wyjazdem. Oczywiście inaczej trzeba planować szczepienia u dzieci, pamiętając zarówno o szczepieniach obowiązkowych (kalendarz szczepień ochronnych), jak i braku możliwości szczepienia przeciwko niektórym chorobom dzieci poniżej 2. r.ż., np. w sytuacji, gdy szczepionka nie jest w tym wieku immunogenna (tab. 2). Ograniczenia dotyczą także kobiet w ciąży i osób z przewlekłymi schorzeniami, seniorów. Może się bowiem okazać, że w tej grupie pewnych szczepień przeprowadzić nie wolno, pomimo wymogu przy wyjeździe do danego kraju (tab. 2).

Szczepienia ochronne przed podróżą zwykle nie są obowiązkowe. Istnieją jednak dwa wyjątki: szczepienia przeciw żółtej gorączce (obowiązkowe obecnie w 17 krajach Afryki subsaharyjskiej i Gujanie Francuskiej) i przeciw meningokokom (obowiązkowe w Arabii Saudyjskiej; tab. 2). Szczególnego komentarza wymaga ryzyko, jakie niesie zachorowanie na żółtą gorączkę. Jest to bowiem choroba potencjalnie śmiertelna; przeciętnie śmiertelność w jej przebiegu wynosi 5-10%, ale w przypadku przebiegającym z uszkodzeniami wielonarządowymi sięga

Tabela 2. Szczepienia ochronne dla osób podróżujących [16,22]					
Choroba	Region występowania	Szczepionka	Schemat szczepienia	Wiek (rejestracja)	Czas trwania uodpornienia
WZW A	globalny	Havrix	0/6.-12. m-c i.m. pierwsza dawka co najmniej 2-4 tyg. przed wyjazdem	> 16. r.ż.	wiele lat
		Avaxim 160U			
WZW B		Engerix B	0/1./6. m-c i.m. co najmniej 2 dawki 2 tyg. przed wyjazdem		
		przeciw WZW A i B: Twinrix junior, Twinrix adult			
Błonica	globalny, często w tropiku i krajach rozwijających się		1 x i.m.*		10 lat
		przeciw krztuścowi, błonicy, tężcowi, polio: Boostrix polio**		> 4. r.ż.	
		przeciw błonicy, tężcowi, polio: Dultavax***		> 6. r.ż.	
Tęžec	globalny, często w tropiku i krajach rozwijających się		1 x i.m.*		10 lat
		** Boostrix polio		> 4. r.ż.	
		***Dultavax		> 6. r.ż.	
Poliomyelitis	Afryka, Azja		1 x i.m.*		co najmniej 10 lat
		** Boostrix polio		> 4. r.ż.	
		***Dultavax		> 6. r.ż.	

Zakażenia meningokokowe	Afryka Środ. (poniżej Sahary)	Meningo A+C	1 x i.m. co najmniej 2 tyg. przed wyjazdem uzupełn. 2-4 lata	> 2. r.ż.	zależnie od szczepionki
	Arabia Saud. – obowiązkowo szczepienia pielgrzymów do Mekki przeciw meningokokom ACWY	****Nimenrix	1 x i.m. w m. naramienny, <u>ale</u> u dzieci 12.-23. m.ż. podawać jw. lub w przednio-boczną cz. uda	> 12. m.ż. <u>ale</u> < 55. r.ż.	NIE USTALONO
Dur brzuszny	gł. kraje o niskim standardzie higieny	Typhim Vi	1 x i.m. co najmniej 1 tydz. przed wyjazdem	> 2. r.ż.	3 lata
Żółta febra (żółta gorączka)	Afryka subsaharyjska Ameryka Środ. i Płd.	Stamaril	1 x s.c. co najmniej 10 dni przed wyjazdem	> 9. m.ż. <u>ale</u> < 65. r.ż.	10 lat
Wścieklizna	globalny	Verorab	0/7./28. (21.) dzień/uzupełn. 12. m-c i co 5 lat	dorośli i dzieci przed i po ekspozycji	5 lat
Krzusiec					
		** Boostrix polio	1 x i.m. w okolicy m. naramiennego	> 4. r.ż.	
Cholera	Afryka, Azja, Ameryka Środ. i Płd.	Dukoral	0/7. dzień p.o. co najmniej 1 tydz. przed wyjazdem	> 6. r.ż.	2 lata
Kleszczowe zapalenie mózgu	do wys. 1400 m Europa, Azja	Encepur adults	0/1.-3./ 5.-12. m-c	> 12. r.ż.	3 lata
		Encepur K		> 1. r.ż.	
		FSME –IMMUNE, FSME-IMMUNE junior		> 16. r.ż. > 1. r.ż.	

* Dawka przypominająca u uprzednio szczepionych zgodnie z kalendarzem szczepień.

** Boostrix polio – przeciw: krztuścowi, błonicy, tężcowi, polio.

*** Dultavax – przeciw: błonicy, tężcowi, polio.

**** Nimenrix – NOWOŚĆ! – przeciw: *Neisseria meningitidis* grupy A, C, W-135 i Y.

Tam gdzie małaria... ...tam MALARONE

ZMIANA DAWKOWANIA
Codziennie przez cały okres pobytu w strefie malarycznej

Profilaktyka i leczenie malarii¹ Do stosowania w każdej strefie malarycznej²

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Malarone. 250 mg + 100 mg, tabletki powlekane **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda tabletki produktu Malarone zawiera 250 mg atowakuonu (dioksypironu) i 100 mg chlorowodku proguanilu. (proguanil hydrochloridum). **POSTAC FARMACEUTYCZNA** Tabletki powlekane. Tabletki okrągłe, barwy różowej, obustronnie wypukłe, z wytłoczeniem „GSK CM3” na jednej stronie. **SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE** Wskazania do stosowania Malarone to produkt zawierający atowakuon i chlorowodorek proguanilu w określonych dawkach i wywierający działanie biobójcze na znajdujące się w krwi oraz w woreczku żółciowym pasożyta *Plasmodium falciparum* – pierwotnika wywołującego malarię. Produkt Malarone jest stosowany w zapobieganiu malarii wywołanej przez *Plasmodium falciparum*, leczeniu ostrej, niepowikłanej malarii wywołanej przez *Plasmodium falciparum*. Ponadto produkt Malarone jest skuteczny w zakażeniach powodowanych przez szczep *Plasmodium falciparum* wazłowe i odporne na inne leki, jest on zalecany przede wszystkim w zapobieganiu i leczeniu malarii powodowanej przez szczep *Plasmodium falciparum*, które mogą być odporne na inne leki przeciwmalaryczne. W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”). W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”). W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”). W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”).

Wskazania do stosowania Malarone Wskazania do stosowania Malarone to produkt zawierający atowakuon i chlorowodorek proguanilu w określonych dawkach i wywierający działanie biobójcze na znajdujące się w krwi oraz w woreczku żółciowym pasożyta *Plasmodium falciparum* – pierwotnika wywołującego malarię. Produkt Malarone jest stosowany w zapobieganiu malarii wywołanej przez *Plasmodium falciparum*, leczeniu ostrej, niepowikłanej malarii wywołanej przez *Plasmodium falciparum*. Ponadto produkt Malarone jest skuteczny w zakażeniach powodowanych przez szczep *Plasmodium falciparum* wazłowe i odporne na inne leki, jest on zalecany przede wszystkim w zapobieganiu i leczeniu malarii powodowanej przez szczep *Plasmodium falciparum*, które mogą być odporne na inne leki przeciwmalaryczne. W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”). W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”). W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”).

Wskazania do stosowania Malarone Wskazania do stosowania Malarone to produkt zawierający atowakuon i chlorowodorek proguanilu w określonych dawkach i wywierający działanie biobójcze na znajdujące się w krwi oraz w woreczku żółciowym pasożyta *Plasmodium falciparum* – pierwotnika wywołującego malarię. Produkt Malarone jest stosowany w zapobieganiu malarii wywołanej przez *Plasmodium falciparum*, leczeniu ostrej, niepowikłanej malarii wywołanej przez *Plasmodium falciparum*. Ponadto produkt Malarone jest skuteczny w zakażeniach powodowanych przez szczep *Plasmodium falciparum* wazłowe i odporne na inne leki, jest on zalecany przede wszystkim w zapobieganiu i leczeniu malarii powodowanej przez szczep *Plasmodium falciparum*, które mogą być odporne na inne leki przeciwmalaryczne. W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”). W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”). W zapobieganiu i leczeniu zakażeń wywołanych wyspecjalizowanymi formami *Plasmodium falciparum* (tzw. „malaria zakażenia”).

z ryfampiną lub z ryfabutiną. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Malarone z metoklopramidem. Należy zastosować inne leczenie zapobiegające wymiotom, zaleca się zachowanie ostrożności podczas rozpoczęcia lub zakończenia stosowania produktu Malarone w profilaktyce lub leczeniu malarii u pacjentów stale otrzymujących warfarynę lub inne antykoagulanty pochodne kumaryny. Atowakuon może powodować zwiększenie poziomu etopozyny lub jego metabolitów. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaleca się (zawsze, gdy to możliwe), aby w leczeniu ostrej fazy malarii powodowanej przez *P. falciparum* stosować inne leki niż Malarone. Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Malarone (tabletki zawierające 250 mg atowakuonu i 100 mg chlorowodoru proguanilu) w leczeniu malarii u dzieci o masie ciała poniżej 11 kg oraz w profilaktyce malarii u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg nie zostały określone. **Działania niepożądane** W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Malarone w leczeniu malarii, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były ból brzucha, ból głowy, jedłowrość, nudności, wymioty, biegunka i kaszel. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Malarone w zapobieganiu malarii, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były ból głowy, ból brzucha oraz biegunka. Poniza tabela zawiera zestawienie działań niepożądanych produktu Malarone, które zgłaszano w badaniach klinicznych i które podlegało o (przynajmniej) związek przyczynowy z lekiem (lub które przy najmniej prawdopodobnie miały związek z lekiem). Następujące zaszły podczas przyjęcia produktu Malarone (tabletki zawierające 250 mg atowakuonu i 100 mg chlorowodoru proguanilu) w leczeniu malarii u dzieci o masie ciała poniżej 11 kg oraz w profilaktyce malarii u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg nie zostały określone. **Działania niepożądane** W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Malarone w leczeniu malarii, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były ból brzucha, ból głowy, jedłowrość, nudności, wymioty, biegunka i kaszel. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Malarone w zapobieganiu malarii, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były ból głowy, ból brzucha oraz biegunka. Poniza tabela zawiera zestawienie działań niepożądanych produktu Malarone, które zgłaszano w badaniach klinicznych i które podlegało o (przynajmniej) związek przyczynowy z lekiem (lub które przy najmniej prawdopodobnie miały związek z lekiem). Następujące zaszły podczas przyjęcia produktu Malarone (tabletki zawierające 250 mg atowakuonu i 100 mg chlorowodoru proguanilu) w leczeniu malarii u dzieci o masie ciała poniżej 11 kg oraz w profilaktyce malarii u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg nie zostały określone.

Klasyfikacja układów narządowych	Barwno często	Często	Niebardzo często	Nierzadko często	Często nieznane ³
Zaburzenia układu immunologicznego		Niebezpieczność, nieupojemność	Reakcje alergiczne		Paronozjoma ⁴ Anafaksja, Zespół naczynioruchowy ⁵
Zaburzenia układu krążenia					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiponatremia ⁶ Jadłowrość		Zwiększenie aktywności aminotransfazy ⁷
Zaburzenia psychiczne			Niepokoje sny Biegunka		Niepokoje Omamy, Koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego			Ból głowy		Drgawki
Zaburzenia serca			Zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit			Nudności ⁸ Wymioty Biegunka Ból brzucha		Kołatanie serca Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ⁹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby Osteoliza ¹⁰
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wzrost włosów Świąd		Wypadanie włosów Fotowzrost
Zaburzenia ogólnego i stany w miejscu podania					Zwiększenie kwasicy ogólnoustrojowej ¹¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia					
			Wysypka		Zespół Stevens-Johnsona Ruśnięcie wielopostaciowy Pełzacz, Liczne skąpy Nadzwrotność na światło
Zaburzenia ogólnego i stany w miejscu podania			Gorączka		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia			Kaszel		

1. Częstość na podstawie danych dotyczących atowakuonu, Pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem atowakuonu otrzymywali większe dawki i często mieli powikłania zaostrzonej choroby HIV. Te przypadki mogły być obserwowane z mniejszą częstością lub wcale nie występowały w badaniach klinicznych z zastosowaniem atowakuonu z programami. 2. Zarejestrowane na podstawie sponsorowanych zgłoszeń po wprowadzeniu na rynek w związku z tym ich częstość jest nieznaną. 3. Zarejestrowane w odniesieniu do proguanilu. 4. **PODMÓW DOPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** GlaxoSmithKline Export Ltd 950 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Wielka Brytania. **NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I MAJĄCYA ORGAN, KTÓRY JE WYDAŁ** Pozwolenie nr: 12142, wydane przez Ministra Zdrowia. **DATA WYDATKI PERWOSPÓLNEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I MAJĄCYA ORGAN, KTÓRY JE WYDAŁ** 16/09/2008 DATA ZATWIERDZENIA I MAJĄCYA ORGAN, KTÓRY JE WYDAŁ 16/09/2008 DATA ZATWIERDZENIA I MAJĄCYA ORGAN, KTÓRY JE WYDAŁ

ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 10/06/2012 KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI Produkt leczniczy wydawany na receptę, oznaczony symbolem „P”. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU** Październik 2012 r. Wszystkie działania napotkiwane (leki należy zgłaszać do przedstawicieli podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 lub Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiotycznych, ul. Żelazowska 4, 03-738 Warszawa, tel. (22) 492-91-01, fax (22) 492-13-99, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie URL: <http://www.urpl.gov.pl/formularz.asp> lub stronie portalu GSK - www.gsk.com.pl

Referencje: 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Malarone 2. Oszkarski R., Problemy Zdrowotne w Tropiku, WIM Warszawa 2009, str. 123-128

aż 59%. Natomiast reakcje anafilaktyczne po szczepieniu są rzadkie (1/130 tys. – 250 tys.), podobnie jak neurologiczne (<1/8min). Niezwykle rzadko występuje też tzw. choroba wiscerotropowa (*Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease*) [17]. Osoby, których nie można szczepić ze względu na przeciwwskazania, powinny otrzymać odpowiednie zaświadczenie lekarskie w języku angielskim i francuskim [18,19,20]. Wszelkie szczepienia należy odnotować w tzw. żółtej książeczce, czyli Międzynarodowej Książeczce Szczepień (*International Certificate of Vaccination*).

■ Kto nie powinien wyjeżdżać w tropiki?

Ograniczenia wynikające z braku możliwości lub istnienia przeciwwskazań do szczepień, a także z ryzyka znacznego narażenia zdrowia, a nawet życia pacjenta podczas podróży do krajów tropikalnych (niski standard higieny, narażenie na malarię i inne choroby, trudne dla Europejczyka warunki klimatyczne – temperatura, wilgotność, itp.) powodują, że decyzja o wyjeździe powinna być bardzo przemyślana w przypadku: małych dzieci, osób starszych, mających przewlekłe schorzenia układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, kobiet w ciąży. Obowiązkiem lekarza jest przestrzec te osoby lub ich opiekunów o potencjalnych zagrożeniach.

■ Zagrożenia w warunkach tropiku – uwarunkowania

Zagrożenia w danym terenie mogą być zmienne, zależnie np. od pory roku, czy warunków środowiskowych. Dla oceny zagrożeń lekarz powinien mieć informacje dotyczące klimatu w miejscu, do którego wybiera się pacjent, porze roku planowanej podróży, warunkach pobytu (zamieszkania, dostę-

pie do wody bieżącej), sposobie odżywiania w tropiku. Ważny jest też charakter wyjazdu (np. pobyt w wysokiej klasy hotelu, tramping), ewentualne wycieczki w niebezpieczne rejony (np. do dżungli – obszary zagrożenia malarią, ukąszeniami zwierząt; na nurkowanie – zagrożenie kontaktem z groźnymi zwierzętami morskimi – rybami, meduzami, itp.).

Pacjent powinien także być poinformowany o ryzyku inwazji pasożytniczych wynikającym z chodzenia boso po tropikalnej plaży (np. larwa migrująca skórna) lub zażywania kąpieli w niektórych zbiornikach słodkowodnych (np. schistosomatoza) [23,24,25]. Trzeba też przypominać pacjentom o stale aktualnym zagrożeniu HIV i chorobach przenoszonych drogą płciową.

■ Niepokojące objawy po powrocie z tropiku

Według polskich danych wśród najczęstszych powodów zgłoszenia się do lekarza po powrocie z wyjazdu za granicę wymienia się: gorączkę, biegunkę, wysypkę i żółtaczkę [18,19].

Według badań Castelli i wsp. ponad 70 mln osób z krajów wysokiego standardu higienicznego wyjeżdża do krajów tropikalnych [26], przy czym u większości z nich dochodzi do różnego typu infekcji, w tym zakaźnych i pasożytniczych [26]. W większości przypadków dolegliwości są stosunkowo łagodne, ale trzeba podkreślić, że podczas miesięcznego pobytu w krajach rozwijających się ponad połowa osób podróżujących uskarża się na złe samopoczucie lub dolegliwości wymagające postępowania farmakologicznego [27]. Niepokojącym zjawiskiem jest lekceważenie przez osoby wyjeżdżające do egzotycznych krajów zasad higieny i profilaktyki. Po części odpowiada za ten stan

niski poziom wiedzy nt. możliwych zagrożeń [28]. W związku z tym ogromnego znaczenia nabiera prawidłowe postępowanie lekarskie.

■ Wybrane choroby tropikalne – najczęstsze objawy

■ Malaria (zimnica)

Malaria jest najczęściej występującą chorobą pasożytniczą na świecie (300-500 mln nowych przypadków rocznie). Atakuje głównie w obszarach strefy równikowej i podzwrotnikowej. Należy do wielonarządowych chorób transmisyjnych, przenoszonych przez komary. Jest wywoływana przez 5 gatunków pierwotniaka – zarodźca z rodzaju *Plasmodium* (*falciparum*, *vivax*, *malariae*, *ovale*, *knowlesi*). Do zakażenia dochodzi wskutek ukąszenia przez zarażone zarodźcem komary. Jest też możliwe przeniesienie inwazyjnych form *Plasmodium* poprzez przetoczenie krwi od osoby zakażonej, zanieczyszczone igły lub strzykawki, a także od matki na płód [29,30]. W Polsce co roku rozpoznaje się ok. 100 zachorowań wśród osób wracających z tropików [31]. Czas inkubacji malarii wynosi 8-15 dni, a większość zakażeń ujawnia się w czasie miesiąca od zarażenia. Istnieje jednak możliwość ujawnienia się choroby nawet po roku (*Plasmodium vivax hibernatus*). Do typowych objawów należy gorączka do 40 stopni (napady zależnie od szczepów zarodźca – co 48 lub 72 godz., niekiedy co 24 godz.), zlewne poty, dreszcze, z towarzyszącą bradykardią [32]. Może dojść do rozwinięcia groźnych, przypominających posocznice powikłań: malarii mózgowej (często – w 20-50% – kończącej się śmiercią pacjenta), znacznej niedokrwistości z małopłytkowością, DIC, krwotoków, obrzęku płuc, niewydolności krążenia i nerek, wstrząsu hipowolemicznego. Objawom tym może towarzyszyć żółtaczka i zaburzenia

elektrolitowe [33]. Rozpoznanie stawia się na podstawie badania krwi metodą „grubej kropli” i rozmazu. W Polsce nowoczesną diagnostyką i leczeniem chorób tropikalnych zajmują się: Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, Klinika Chorób Pasożytniczych i Tropikalnych w Poznaniu oraz Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych w Warszawie. W przypadku podejrzenia malarii należy pilnie skierować pacjenta do najbliższego oddziału chorób zakaźnych, gdzie jest możliwa szybka diagnostyka i odpowiednie leczenie. Rozpoznanie malarii na jak najwcześniejszym etapie i jak najszybsze podjęcie leczenia decydują o życiu chorego [10].

■ Ameboza (pełzakowica)

Patogenem jest pełzak czerwonki (*Entamoeba histolytica*), który zasiedla jelito grube. Ameboza to powszechna choroba, występująca głównie w krajach o niskim standardzie higieny; zapada na nią rocznie 35-50 mln osób. Do zakażenia dochodzi poprzez spożycie zanieczyszczonej fekaliami, zawierającej cysty *E. histolytica* wody lub zanieczyszczonej żywności. Może mieć przebieg ostry, podostry lub gwałtowny. Zazwyczaj nie występuje gorączka. Głównym objawem jest zwykle krwisto-słuzowa biegunka i ból brzucha. Może dojść do toksycznego rozdęcia jelita, jego perforacji i sepsy. Możliwe jest powstanie owrzodzeń jelita masami martwiczymi. Groźnym, w 35% śmiertelnym, powikłaniem jest ujawniający się nawet po wielu latach tzw. ropień pełzakowy (ognisko martwicy rozplywnej) wątroby. Przebiega z gorączką, bólami w nadbrzuszu, możliwą żółtaczką [33]. Rzadką postacią jest ameboza mózgu, która zazwyczaj w sposób gwałtowny doprowadza do śmierci.

Rozpoznanie opiera się na wykryciu pełzaka w stolcu, a także w materiale z owrzodzeń jelita i biopatach „ropni pełzakowych” [14].

■ Schistosomatoza

Czynnikiem patologicznym jest płazinic – przywra z rodzaju *Schistosoma*. Do zakażenia dochodzi poprzez wniknięcie cercarii przez skórę podczas kąpieli w wodzie. Następnie pasożyt wędruje do serca, płuc, żyły wrotnej. *Schistosoma* pasożytuje w splotach żylnych miednicy mniejszej i tkankach miękkich. Zwykle początkowe objawy to świąd skóry i wysypka grudkowa, a następnie pokrzywka i obrzęk twarzy. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie wyniku badań kału lub moczu (obecność jaj pasożyta, badania serologiczne) [29].

■ Denga

Jest to rodzaj krwotocznej gorączki. Patogen stanowi wirus z rodziny *Flavivirus*. Rezerwuarem jest człowiek, a wektorem zakażenia – komar. Denga występuje głównie na terenach Afryki subsaharyjskiej, Azji Płd.-Wsch., Oceanii, Ameryki Płd. i Środ. Inkubacja choroby wynosi 3-14 dni. W znacznej części przypadków denga ma przebieg łagodny, a nawet bezobjawowy. Ale kilka procent to przypadki ciężkie, nierzadko kończące się zgonem [29]. Do typowych objawów należą: wymioty, bóle brzucha, hepatomegalia, objawy skazy krwotocznej z wybroczynami na twarzy, na kończynach, w okolicy L/S kręgosłupa; powiększenie węzłów chłonnych. Typowym objawem jest „usztwywienie” kolan. Natomiast na skórze części grzbietowej rąk i nóg pojawia się wysypka plamisto-grudkowa. Rozpoznanie stawia się na podstawie rezultatów badania przedmiotowego i wywiadu, a także wzrostu miana swoistych przeciwciał i wyizolowania wirusa [29].

■ Żółta gorączka

Jest to choroba wirusowa, wywoływana przez *Flavivirus*. Występuje w Afryce subsaharyjskiej, Ameryce Płd. i Środ. Inkuba-

cja wynosi 3-6 dni. Początkowo objawy są mało charakterystyczne – złe samopoczucie, gorączka do 40 stopni, bóle głowy, dreszcze. Może przebiegać trój etapowo; po okresie objawów wstępnych (jw.) następuje wyciszenie objawów na 1-2 dni, a następnie nawrót gorączki, żółtaczką, skaza krwotoczna, niewydolność nerek. Rozpoznanie dokonuje się na podstawie badania wirusa wyizolowanego z krwi i dodatnich odczynów serologicznych.

■ Filarioza [30]

Postacią inwazyjną są mikrofilarie – larwy nicieni wnikają do organizmu człowieka w wyniku ukłucia zarażonego owada (komara, bąka, meszki). Filariozy dzieli się na: limfatyczne (mikrofilarie w węzłach i naczyniach chłonnych; okresowo – we krwi) oraz skórno-podskórne (tkanka łączna podskórna; okresowo – krew). Objawem dominującym jest zapalenie węzłów chłonnych i naczyń chłonnych oraz zapalenie jądra, najądrza; możliwa gorączka. Do objawów późnych należy stoniowaczna kończyn, moszny, warg sromowych. W celu wykrycia pasożyta wykonuje się badania serologiczne oraz ocenę preparatów grubej kropli na obecność mikrofilarii we krwi.

■ Larwa wędrująca skórna [30]

Chorobę wywołuje nicien z rodz. *Ancylostoma* i *Bunostomum*, *Necator*. Postacią inwazyjną jest larwa. Jaja dostają się do gleby z kałem zakażonych zwierząt. W miejscu wniknięcia larwy (u chodzących po plaży boso – na stopach) pojawia się swędzący czerwony pęcherzyk. Larwa drążąc w naskórku korytarz, powoduje świąd. W czasie kilku dni pojawiają się swędzące, kręte, powrózkowate zaczerwienia. Larwy po kilku dniach lub tygodniach samoistnie obumierają.

■ Biegunka podróży [34]

Biegunki stanowią bardzo częsty problem, zwłaszcza w krajach Afryki Płn. i subsaharyjskiej Azji Płd.-Wsch, Ameryce Płd. WHO ocenia liczbę biegunek na 4 mld rocznie, a liczbę zgonów z powodu biegunek na 4%. Ryzyko wystąpienia biegunki podróży podczas pierwszych 2 tygodni pobytu w krajach strefy tropikalnej wynosi aż 20-50%, podczas gdy w krajach rozwiniętych – sięga 7%. Do czynników ryzyka należą: picie nieprzegotowanej wody, mycie zębów w takiej wodzie, picie soków z dystrybutorów, spożywanie posiłków niepoddanych obróbce termicznej lub owoców morza, używanie kostek lodu z nieprzegotowanej wody, kontakt z nosicielem.

Do najczęstszych patogenów biegunki podróży należą: *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, rotawirusy oraz pasożyty – lamblie, ameba, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*.

Biegunka podróży zwykle ujawnia się po 1-5 dniach pobytu w nowym miejscu lub po powrocie z podróży. Może mieć charakter przewlekający się – ponad 2 tygodnie. Zazwyczaj towarzyszą jej bóle brzucha, gorączka, nudności lub wymioty.

Rozpoznanie stawia się na podstawie badania kału, hodowli mikrobiologicznej oraz (w razie potrzeby) szczegółowych badań jelita – endoskopii, badania obrazowego (CT, MRI, wlew), biopsji jelita.

Piśmiennictwo:

1. Keystone JS, Kozarsky PE: Travel Medicine. Mosby Elsevier 2008, Philadelphia.
2. Kacprzak E., Stefaniak J., Rychlicki W.: Rola profilaktyki wobec narastających zagrożeń związanych z podróżowaniem do krajów strefy tropikalnej. *Probl.Hig.*2001, 73, 26-32.
3. Tourism: 2020 Vision-Global Forecasts and Profiles of Market Segments, UNWTO, Madrid 2001.
4. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE i wsp.: Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *NEJM* 2006, 354, 119-130.
5. Steffen R.: Health risks among travelers – need for regular updates. *J. Travel Med.* 2008, 15, 145-146.

6. Dzebeński TH: Sytuacja epidemiologiczna malaria w Polsce – dawniej, obecnie i w przyszłości. *Wiad. Parazytol.* 2008, 54, 205-211.
7. Łaciak J.: Uczestnictwo Polaków w wyjazdach turystycznych w 2007 roku. Instytut Turystyki 2008, Warszawa.
8. Steffen R., De Bernardis C., Banos A.: Travel epidemiology – a global perspective. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2003, 21, 89-95.
9. Kacprzak E., Mrówka K., Stefaniak J.: Jak przygotować pacjenta do wyjazdu do krajów strefy tropikalnej? *Fam. Med. Prim. Care Rev.*2009, 11, 3, 347-351.
10. Knap JP, Myjak P. (red.): Malaria w Polsce i na świecie: wczoraj i dziś. *α-medica press* 2008, Bielsko-Biała.
11. Knap JP: Malaria w Polsce i na świecie – wczoraj i dziś. *α-medica press* 2009, 9.
12. Rosińska M.: Zimnica w 2006 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2008, 62, 369-371.
13. Wroczyńska A.: Zakażenia 6/2010, 98-103.
14. Mrówka K., Kacprzak E., Stefaniak J.: Najczęstsze choroby pasożytnicze i tropikalne. *Fam. Med. Prim. Care Rev.*2009, 11, 3, 707-712.
15. Kajfasz P.: Malaria – bieżąca sytuacja epidemiologiczna i zasady profilaktyki przeciwmalarycznej. Materiały z I Sympozjum Szkoleniowego CCMP, Gdańsk 2013.
16. <http://www.gis.gov.pl>, 16.03.2013.
17. Kajfasz P.: Szczepienia ochronne zalecane przed wyjazdem do tropiku. Materiały z I Sympozjum Szkoleniowego CCMP, Gdańsk 2013.
18. Tolle MA: Evaluating a sick child after travel to developing countries. *J. Am. Board Fam. Med.*, 2010, 23, 704-713.
19. Duszczyk E., Wroczyńska A.: Profilaktyka chorób infekcyjnych przed podróżą zagranicą. <http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=61097&tc=7BB3EA716299F300C952FC6585674848>, 16.03.2013.
20. CDC Health Information for International Travel 2010; www.cdc.gov/travel, 16.03.2013.
21. www.mz.gov.pl, 16.03.2013.
22. WHO: International Travel and Health 2010; www.who.int/ith, 16.03.2013.
23. Simon K.: Wczesne wykrywanie i leczenie oraz profilaktyka chorób tropikalnych. *Przew. Lek.* 2008, 1, 250-254.
24. Kacprzak E.: Zagrożenia związane z podróżami do krajów tropikalnych. *Kosmos* 2005, 54, 115-122.
25. Zaborowski P.: Zagrożenia chorobami tropikalnymi innymi niż malaria u podróżujących. *Med. Dypł.* 2007, 16, 56-61, 72.
26. Castelli F., Capone S., Pedruzzi B., Matteelli A.: Antimicrobial prevention and therapy for travelers' infection. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2007, 5, 1031-1048.
27. Wroczyńska A., Nahorski WL: Dynamika ruchu turystycznego w Polsce i na świecie oraz zagrożenia z nią związane. Zakażenia, supl.2/2009, 4-8.
28. Buczyński A. i wsp.: Analiza epidemiologiczna występowania chorób pasożytniczych u osób leczonych w szpitalu tymczasowych sił zbrojnych ONZ w Libanie w latach 1993-2000. *Przegl. Epidemiol.* 2004, 58, 303-312.
29. Korzeniewski K.: Medycyna podróży. Zeszyt edukacyjny. *Med. Dypł.* 2012, 4 (43).
30. Olszarski R. (red.): Problemy zdrowotne w tropiku. WIM, Warszawa 2009.
31. Paul M., Stefaniak J.: Aktualne ryzyko importowania malarii do krajów europejskich. *Wiad. Parazytol.* 2007, 53 (supl.), 169.
32. Stefaniak J.: Rozpoznawanie i leczenie malarii w trakcie i po podróży. *Komentarz. Med. Dypł.* 2007, 16 (6), 142-143.
33. Pawłowski ZS, Stefaniak J. (red.): Parazytologia kliniczna w ujęciu wielodyscyplinarnym. Podręcznik przeznaczony dla studentów medycyny i lekarzy różnych specjalności klinicznych. Wyd. I, PZWL, Warszawa 2004.
34. Wroczyńska A., Nahorski L.: 30-letni mężczyzna z biegunką podróży (2011) <http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=62786&tc=706E68D4CDD5645DB0407DFE69F7EC04>, 16.03.2013.

Adres Autorki: dr n.med. Małgorzata Koziarska-Rościszewska
 małgorzata.koziarska-rosciszewska@umed.lodz.pl

Znaczenie badania PSA w diagnostyce raka stercza – najnowsze doniesienia

Omówienie artykułu

„Strategy for detection of prostate cancer based on relations between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study.”

Vickers AJ i współ. BMJ. 15 kwietnia 2013;346:f2023.

Zaakceptowano do druku: 28.05.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych, dotyczących mężczyzn na całym świecie. W 2008 r. był on drugim najczęściej diagnozowanym w męskiej populacji nowotworem złośliwym i znalazł się na szóstym miejscu pod względem umieralności z powodu choroby nowotworowej [1]. W Polsce w ciągu ostatnich 30 lat częstość rozpoznawania nowotworu stercza wzrosła czterokrotnie i liczba rozpoznań o około 1/3 przewyższa liczbę zgonów [2].

Znanym od lat 80. markerem raka gruczołu krokowego jest swoisty antygen sterczowy – PSA, wydzielany nie tylko przez komórki raka, ale także przez zdrową tkankę gruczołu i łagodne zmiany nowotworowe. Czułość i specyficzność tego markera przy przyjęciu progowej wartości 4.0 $\mu\text{g/L}$ wynosi odpowiednio 51% i 91% dla nowotworów o dużej złośliwości [3]. Od wielu lat prowadzone są próby wykorzystania PSA (często razem z badaniem *per rectum* i innymi metodami) jako badania przesiewowego. Dopiero w 2012 r.

ukazały się wyniki dwóch dużych badań klinicznych, które udowodniły korzystny wpływ oznaczenia poziomu swoistego antygeny sterczowego na redukcję umieralności [4,5]. Do tej pory nie obserwowano takiej zależności, badanie PSA nie spełniało więc głównego kryterium, jakim powinno się charakteryzować badanie przesiewowe – redukcji umieralności. Wzrost popularności tego badania, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych, przyczynił się także do znacznie częstszego rozpoznawania nowotworu stercza, co skutkowało jego wykrywaniem głównie we wczesnych stadiach, a w rezultacie nadrozpoznowalnością, nadmiernym leczeniem oraz wynikającymi z tego powikłaniami, m.in. septycznymi [6,7].

Wiele z rozpoznawanych nowotworów prostaty cechuje się bezobjawowym, powolnym wzrostem i może nie dawać przerzutów. Z obserwacji wynika, iż **5-letnie przeżycie chorych z rakiem ograniczonym tylko do gruczołu krokowego wynosi 100% w porównaniu do 31,9% u chorych z obecnymi przerzutami** [8].

Ponadto badania autopsyjne potwierdzają, iż u mężczyzn, którzy zmarli z innych przyczyn, ogniska raka gruczołu krokowego obecne są w 30% przypadków u osób powyżej 50. r.ż. i u 80% osób w wieku powyżej 70 lat [9]. Problemem pozostaje także punkt odcięcia wartości predykcyjnej PSA, szeroko przyjęty jako $4.0 \mu\text{g/L}$, ponieważ zaobserwowano, iż jego ustalenie nawet na poziomie $1,1 \mu\text{g/L}$ mogłoby skutkować przeoczeniem 17% przypadków nowotworów [10]. W najnowszej pracy, opublikowanej 16 kwietnia 2013 r. w *British Medical Journal* [11], autorzy dążą do ustalenia wpływu poziomu PSA na długoterminowe ryzyko wystąpienia przerzutowego nowotworu złośliwego stercza i weryfikują tezę, iż możliwe jest wyodrębnienie grupy wysokiego ryzyka, w której regularne badanie przyniosłoby korzyści. W tym celu zaprojektowali retrospektywne badanie przeprowadzone na dużej, reprezentatywnej grupie mężczyzn z długim, 30-letnim okresem obserwacji. Proponują także algorytm diagnostyczny badania przesiewowego w kierunku raka stercza, skierowany głównie do lekarzy pierwszego kontaktu, oparty na wykonaniu u mężczyzn w wieku 40-55 lat kilku badań stężenia PSA we krwi.

Metodyka

Badanie to miało charakter kliniczno-kontrolny i oparte zostało na wysoce reprezentatywnym materiale z *Malmö Preventive Project*, do którego włączono między 1974 i 1984 r. 21 227 mężczyzn z miasta Malmö w południowej Szwecji, w wieku 27-52 lat (warto odnotować, iż grupa ta stanowiła 74% męskiej populacji wiekowej miasta). Uczestników poproszono o oddanie próbki krwi w chwili przystąpienia do badania oraz część z nich zaproszono do ponownego oddania krwi po 6

latach. Wszystkie próbki przez długi czas były przechowywane w odpowiednich warunkach zamrożenia. W ciągu trwającej 27 lat obserwacji w Szwedzkim Narodowym Rejestrze Nowotworów Gruczołu Krokowego odnotowano 1369 klinicznie zdiagnozowanych przypadków raka prostaty, 241 z obecnością przerzutów odległych oraz 162 przypadki zgonów.

Autorzy skupili się na analizie i oznaczeniu poziomu PSA w trzech grupach: w grupie mężczyzn w wieku bliskim czterdziestu lat (37,5 – 42,5; $n = 3979$), średniej i późnej czterdziestce (45 – 49; $n = 10\,357$) oraz wczesnej i średniej pięćdziesiątce (51 – 55; $n = 4063$). Ostatnia grupa obejmowała wyłącznie tych mężczyzn, którzy oddali ponownie po 6 latach od przystąpienia do badania próbkę krwi i u których możliwe było ponowne oznaczenie poziomu antygenu. Do każdej grupy dobrano także oddzielne grupy kontrolne, w skład których weszli mężczyźni bez diagnozy raka stercza. Badacze podczas wieloletniej obserwacji oceniali ryzyko wystąpienia przerzutów odległych i zgonu w ciągu 15, 20 i 30 lat na podstawie pomiaru stężenia PSA w surowicy w danej grupie wiekowej i dążyli do odnalezienia odpowiedzi na trzy pytania kliniczne:

- Czy istnieje potrzeba rozpoczynania badania przesiewowego w kierunku raka gruczołu krokowego przed 45. r.ż. u mężczyzn z nieoznaczonym wcześniej poziomem PSA?
- Czy pojedynczy test w wieku 45 – 49 bądź 51 – 55 lat może wykluczyć niektórych mężczyzn z konieczności dalszej obserwacji lub czy można na jego podstawie wyodrębnić grupę wysokiego ryzyka?
- Jaki powinien być odstęp czasu pomiędzy kolejnymi badaniami dla mężczyzn z niskim ryzykiem wystąpienia przerzutowego raka stercza?

Wyniki

W całej populacji stężenie PSA istotnie korelowało z występowaniem raka gruczołu krokowego w ciągu 30 lat obserwacji ($p < 0.005$) oraz było związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu raka stercza. Okazało się także, iż u mężczyzn z poziomem PSA znajdującym się nawet w najwyższych 10% uzyskanych wyników ($\geq 1,3 \mu\text{g/L}$) w wieku 40 lat, 15-letnie ryzyko przerzutów raka stercza jest bardzo niskie (0,6%; 95% CI 0,1%–2,4%), jednak rośnie ono wraz z upływem lat. Porównując, u mężczyzn z poziomem PSA w 10% najwyższych wartości w grupie 45 – 49 lat ($\geq 1,6 \mu\text{g/L}$) 15-letnie ryzyko przerzutów było już 3-krotnie wyższe (1,6%) i prawie 10-krotnie (5,2%) wyższe w grupie wiekowej 51 – 55 lat ($\geq 2,4 \mu\text{g/L}$). **Nie ma zatem przesłanek do oznaczania poziomu PSA u mężczyzn poniżej 45. r.ż. bez ogólnie znanych silnych czynników ryzyka, ale jego zaniechanie przed upływem 51. – 55. r.ż. mogłoby skutkować zwiększeniem w przyszłości odsetka osób z rozpoznaniem nowotworu w nieuleczalnym stadium.**

Sprawdzono także, czy wykonanie jednego badania u mężczyzn w wieku 45 – 49 i 51 – 55 lat byłoby wystarczające i nie istniałaby konieczność ich dalszej obserwacji. W tym celu określono 25-letnie ryzyko wystąpienia przerzutów na podstawie średniej wartości PSA i odniesiono je do liczby chorych, u których mimo poziomu PSA poniżej średniej doszło do powstania przerzutów. Dla całej grupy badanych z przedziału wiekowego 45 – 49 lat z poziomem PSA poniżej średniej wartości ($\leq 0,68 \mu\text{g/L}$), ryzyko bezwzględne pojawienia się przerzutów odległych w ciągu 25 lat było niskie i wyniosło 0,85%. Dla przedziału wiekowego 51 – 55 lat wzrosło dwukrotnie i wyniosło 1,63%, przy średniej

wartości PSA $\leq 0,85 \mu\text{g/L}$. Zauważono jednak, że aż 28% (95% CI, 22% – 35%) badanych w wieku 45 – 49 lat z rozpoznaniem w ciągu 30-letniej obserwacji przerzutowym rakiem prostaty miało stężenie PSA poniżej wyżej wspomnianej średniej ($< 0,68 \mu\text{g/L}$). Także u 18% mężczyzn z późniejszą diagnozą przerzutowego raka stercza z grupy 51 – 55 lat odnotowano wartości antygenu niższe niż średnia ($< 0,85 \mu\text{g/L}$). **Na podstawie tych wyników wywnioskowano, iż pojedyncze oznaczenie PSA u mężczyzn z jego niskim wyjściowym poziomem nie miałyby odpowiedniej wartości predykcyjnej wystąpienia przerzutowego raka gruczołu krokowego.**

Szukając odpowiedzi na trzecie pytanie kliniczne, za wartość progową wskazującą na konieczność wykonywania badania poziomu PSA w różnych odstępach czasu przyjęto $\leq 1.0 \mu\text{g/L}$. Dla tego wyniku 15-letnie ryzyko przerzutów we wszystkich grupach było niższe niż 0,4%. Również w innych badaniach takie stężenie antygenu sterczowego w surowicy wiązało się z bardzo niskim ryzykiem zgonu. **Na tej podstawie autorzy zasugerowali, iż odstęp czasu między kolejnymi badaniami dla mężczyzn z takim poziomem PSA nie powinien być krótszy niż 5 lat.** Liczba badanych o takim ryzyku wynosiła odpowiednio 73% i 59% dla grupy 45 – 49 i 51 – 55 lat. Największe ryzyko zgonu z powodu raka prostaty po 25 – 30 latach było u mężczyzn z PSA w najwyższych 10% wartości dla obu grup 45 – 49 ($\geq 1,6 \mu\text{g/L}$) i 51 – 55 lat ($\geq 2,4 \mu\text{g/L}$) i wyniosło aż 44%. **Dowodzi to, iż prawie połowa wszystkich raków prostaty prowadzących do śmierci mogłaby zostać wykryta poprzez wczesną obserwację osób z wartościami $\geq 1,6 \mu\text{g/L}$ i $\geq 2,4 \mu\text{g/L}$ dla odpowiednich grup wiekowych. Są to grupy wysokiego ryzyka.**

Wnioski

Autorzy badania na podstawie otrzymanych wyników zasugerowali następujący algorytm diagnostyczny badania przesiewowego w kierunku raka prostaty, **skierowany głównie do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej**, który pozwoliłby wyodrębnić pacjentów ze szczególnie wysokim ryzykiem przerzutów lub zgonu i wymagających przekazania pod opiekę urologa:

- U wszystkich mężczyzn w wieku od 45 do 49 lat z długim oczekiwanym czasem przeżycia należałoby oznaczyć stężenie PSA w surowicy.
- W przypadku wyniku poniżej bądź równego $1.0 \mu\text{g/L}$ kolejne badania powinny być wykonywane w odstępie ok. 5 lat, do wieku 60 lat, gdyż taki wynik wiąże się z bardzo niskim ryzykiem rozwoju nowotworu przerzutowego i zgonu. Wynik $> 1.0 \mu\text{g/L}$ powinien skłonić lekarzy do częstszej obserwacji; na podstawie dostępnej literatury autorzy sugerują badanie co 2 – 4 lata.
- U mężczyzn z PSA o wartości $\leq 1.0 \mu\text{g/L}$ w wieku 60 lat powinno się odstąpić od dalszego skriningu. Mężczyźni z wyższym wynikiem powinni być obserwowani do 70. r.ż.
- Szczególną uwagę należałoby poświęcić pacjentom ze stężeniem PSA w 10% najwyższych wyników, gdyż koreluje ono z prawie 50% ryzykiem zgonu z powodu raka prostaty. Pacjenci, u których PSA osiągnęło stężenie $> 3.0 \mu\text{g/L}$ powinni być kierowani do urologa.

Za pomocą badania PSA możliwe jest zidentyfikowanie grupy zwiększonego ryzyka rozwoju inwazyjnego raka prostaty, która odniosłaby szczególne korzyści z poddania się badaniom przesiewowym według przyjętego przez autorów schematu, mając jednocześnie niskie ryzyko przeddiagnozowania, nadmiernego leczenia oraz związanych z nimi skutków ubocznych.

Piśmiennictwo:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69–90.
2. Kordek R. *Onkologia.* Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk; 2007.
3. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med.* 1996; 11:505.
4. Schroder FH, Hugosson J, Robol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366:981–90.
5. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Loding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11:725–32.
6. Lu-Yao GL, Friedman M, Yao SL. Use of radical prostatectomy among Medicare beneficiaries before and after the introduction of prostate specific antigen testing. *J Urol* 1997; 157:2219.
7. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA.* 1995; 273:548.
8. Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, et al (Eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004.* National Cancer Institute, Bethesda, MD 2007.
9. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. "Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France". *Int J Cancer.* 1977 20 (5): 680–8.
10. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA Jr Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA.* 2005;294(1):66.
11. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD et al. *BMJ.* 2013;346:f2023.

Opracował Krystian Gliński

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Dutkiewicz

Kierownik Zakładu Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów Instytutu Zdrowia Publicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Zaakceptowano do druku: 21.05.2013

PDF FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

Rak stercza PCa (*prostate cancer*) jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn. W 2008 r. na świecie wykryto go u 903 500 mężczyzn, odnotowano 258 400 zgonów [1]. Rozwój PCa jest często podstępny, a z upływem czasu nacieka okoliczne tkanki i daje przerzuty (drogą naczyń chłonnych i krwionośnych), przede wszystkim do kości [2,3]. Wczesne wykrycie tego raka, gdy nie ma jeszcze przerzutów, daje możliwość leczenia radykalnego i wyleczenia. Dlatego niezwykle ważnym jest wykrycie PCa we wczesnym stadium. Temu służą badania przesiewowe, choć są one kontrowersyjnie oceniane. Poza badaniem stercza palcem przez odbył DRE

(*Digital Rectal Examination*), ultrasonograficzną jego oceną, określa się w surowicy krwi stężenie swoistego antygenu PSA [2]. Jest to marker biochemiczny swoisty dla narządu, a nie dla raka. Stężenie PSA jest podwyższone w PCa, w łagodnym rozroście BPH (*Benign Prostatic Hyperplasia*), zapaleniach oraz w zawale mięśniu stercza. PSA występuje w postaci frakcji wolnej i związanej (*free i total*). Zawartość frakcji PSA jest różnorodna w stanach patologicznych stercza – np. w PCa odsetek free jest niższy w porównaniu do występującego u chorych na BPH. Ocena wskaźnika free PSA/total PSA pozwala na większą swoistość i czułość diagnostyczną. Wiele czynników może powodować przejściowy wzrost stężenia PSA, np. mechaniczne podrażnienie, biopsja, DRE, cewnikowanie pęcherza moczowego, leki (jak werapamil, diildiazem) lub zmniejszenie stężenia PSA, np. finasteryd [2].

Istnieje odmienne podejście do badań przesiewowych w Europie oraz w USA. W Europie skrining spowodował redukcję zgonów o 21% z powodu Pca, ale łączy się ze znaczną chorobowością. Korzyści przeżycia całkowitego OS (*overall survival*) stwierdzono w Szwecji i Holandii. Mimo to nie zaleca się skriningu do stosowania powszechnego, a jedynie u zmotywowanych, świadomych ryzyka powikłań chorych. Amerykanie uważają, iż dzięki skriningowi u 15-20% chorych zdiagnozują się Pca, ale tylko u ok. 7% będzie to rak wysokiego ryzyka. Zatem istnieje potrzeba stworzenia *individual risk calculator*. Byłby on oparty na stężeniach PSA oznaczonych w 40. r.ż. Mężczyźni z wysokim stężeniem PSA byłiby wnikliwie obserwowani i diagnozowani [4].

Na razie niewielu mężczyzn czterdziestolletnich ma oznaczone wyjściowe stężenie PSA, a niektórzy kwestionują badania skriningowe PSA przed 50. r.ż. Jednak pomiar wyjściowy w 40. r.ż. jest silniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia PCa w porównaniu do rasy lub występowania

rodzinnego tego raka. Wykazano też, że wyższe stężenie PSA w młodym wieku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem postaci agresywnej raka, przerzutami i śmiertelnością swoistą PCa kilkanaście lat później. Dlatego oznaczanie wyjściowego stężenia PSA może być wykorzystywanym predyktorem do stratyfikacji ryzyka i modyfikacji skriningu u mężczyzn poniżej 50. r.ż. [5].

Z markerem PSA wiąże się problem nadrozpoznawalności i nadmiernego leczenia (*overdiagnosis and overtreatment*). Dlatego jest konieczne doskonalenie narzędzi diagnostycznych. Musimy nauczyć się leczyć chorych z PCa tak szybko, jak jest to konieczne i tak późno, jak to jest możliwe i bezpieczne [4].

W mojej opinii wnioski autorów omawianej pracy są kontrowersyjne. Odstępny 5-letnie w badaniu mężczyzn są zbyt długie, a po 5 latach może się okazać, że mamy już do czynienia z przerzutami. Chorzy z wartościami PSA > 1 ng/ml winni być kontrolowani nie rzadziej niż co 2 lata. Nie zgadzam się też z opinią, iż po 60. r.ż., gdy PSA jest < 1 ng/ml, należy odstąpić od badania tej kategorii chorych. Podobnie niezrozumiałym dla mnie jest eliminowanie z obserwacji pacjentów począwszy od 70. r.ż.

Doskonalenie diagnozowania PCa trwa i można oczekiwać, że po analizie wyników prowadzonych badań, licznych programów aktywnej obserwacji AS (*active surveillance*) stanie się ono jeszcze doskonalsze. Jednak u indywidualnych chorych zaklasyfikowanych do AS wystąpi progresja, przerzuty i nawet śmierć z powodu raka.

Piśmiennictwo:

1. Jernol A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. Dutkiewicz S, (red.). Choroby stercza (gruczołu krokowego). Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010.
3. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010; 254:31-46.
4. Borkowski A. Sprawozdanie z I sesji 10th Meeting of ESOU – Prostate Cancer I: Screening, diagnosis, staging and treatment. Rzym, 18-20 stycznia 2013. *Przełg Urol* 2013; 2(78):23-25.
5. Loeb S, Carter HB, Catalona WJ, et al. Baseline Prostate Specific Antigen Testing at a Young Age. *European Urology* 2012; 61:1-7.

Restrykcyjna dieta eliminacyjna i żywienie w leczeniu ADHD

Strict elimination diet and nutrition in ADHD treatment

Prof. zw. dr hab. med. Paulin Moszczyński¹, mgr farm. Anna Moszczyńska-Serafin

¹Małopolska Szkoła Wyższa

rektor uczelni: dr Barbara Grajdura

Zaakceptowano do druku: 01.02.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (ADHD) jest neurobiologicznym zespołem występującym u 5% dzieci i nastolatków. Czynniki dietetyczne mogą odgrywać znaczącą rolę w etiologii ADHD u większości dzieci. Coraz mocniejszy jest dowód na to, że wiele dzieci z ADHD jest wrażliwych na jeden lub więcej dodatków znajdujących się w żywności i że mogą one mieć negatywny wpływ na ich zachowanie. Artykuł przedstawia wiele badań, które dowodzą, że czynniki żywnościowe, takie jak sztuczne dodatki do żywności i polepszacze, rafinowany cukier, dodatki alergizujące oraz tłuszcze mogą mieć związek z ADHD. Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe W-3 (LC-PUFA) odgrywają główną rolę w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu oraz ośrodkowego układu nerwowego. Spożycie długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych W-3, takich jak kwas dokozaheksaenowy, może powodować redukcję objawów ADHD. Podsumowując, modyfikacja diety odgrywa dużą rolę w postępowaniu w ADHD i powinna być uwzględniona jako część leczenia i rehabilitacji. **Słowa kluczowe:** dieta niewielu produktów, sztuczne barwniki żywności, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, dieta bezglutenowa, konsumpcja ryb, metylortęć.

■ **Abstract:** Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurobiological syndrome with an estimated prevalence among children and adolescents of 5%. Dietary factors may play a significant role in the etiology of the majority of children with ADHD. There is increasing evidence that many children with ADHD are sensitive to one or more food components that can negatively impact their behavior. The paper demonstrates many studies which prove that nutritional factors such as food additives, refined sugars, food sensitivities/allergies, and fatty acid deficiencies have all been linked to ADHD. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) play a central role in the normal development and functioning of the brain and central nervous system. Consumption of LC-PUFAs such docosahexaenoic acid can cause a considerable reduction in symptoms of ADHD. In general, diet modification plays a major role in the management of ADHD and should be considered as part of the treatment and rehabilitation protocol **Key words:** few foods diet, artificial food colorings, polyunsaturated fatty acids, gluten-free diet, fish consumption, methylmercury.

■ Wprowadzenie

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (*Attention*

Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) jest najczęstszym zaburzeniem wieku rozwojowego [8]. Dotyczy ok. 3-5% dzieci w wieku

szkolnym. Przeważnie stwierdza się ADHD ok. 7. r.ż., częściej u chłopców. Z powodu zmian w funkcjonowaniu mózgu dzieci z ADHD nie potrafią dobrze kontrolować swoich impulsów, zachowań i emocji. W 1998 r. zespół ekspertów z Narodowego Instytutu Zdrowia w USA sporządził raport dotyczący ADHD, z którego wynika, że zbyt mało uwagi poświęca się związkom żywienia z przebiegiem klinicznym choroby. Liczne badania kliniczne potwierdzają, że na ryzyko wystąpienia ADHD wpływają nie tylko czynniki genetyczne, ale także uwarunkowania środowiskowe oraz metaboliczne [1,12]. Żywność i żywienie to ważne elementy leczenia i rehabilitacji ADHD – u 30% dzieci z ADHD można uzyskać wyraźną poprawę kliniczną, stosując odpowiednią dietę eliminacyjną [15].

Naukowcy z Telethon Institute for Child Health w Australii przeanalizowali skład diety 1800 czternastolatków i podzielili ich na dwie grupy. Pierwsza to osoby odżywiające się zdrowo, druga natomiast składała się z nastolatków stosujących dietę według wzorców, które można nazwać umownie „zachodnimi”. Za zdrową dietę uznano tę, która była bogata w świeże warzywa i owoce, produkty z pełnego ziarna i ryby. Dostarcza ona organizmowi więcej kwasów tłuszczowych Ω -3 i kwasu foliowego, niezbędnych dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania mózgu oraz błonnika, który korzystnie wpływa na metabolizm ogólnoustrojowy. Dieta „zachodnia” z kolei składa się w dużym stopniu z pokarmów bogatych w niezdrowe tłuszcze zwierzęce oraz tłuszcze typu trans (powstające m.in. w procesach smażenia), czerwone i przetworzone mięso, sól i słodczyce oraz napoje słodzone. Do mięsa czerwonego FDA zalicza wieprzowinę, wołowinę, cielęcinę, dziczyznę. Określono powyższy sposób odżywiania jako niezdrowy [18].

Izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych powstają w procesie przemysłowego utwardzania olejów roślinnych. Dochodzi wówczas do wysycenia podwójnych wiązań nienasyconych kwasów tłuszczowych, jak również do przekształcenia konfiguracji cis do konfiguracji trans jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Duże ilości izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych znajdują się w następujących produktach:

- margaryny „twarde”
- majonezy
- produkty barów „szybkiej obsługi”
- gotowe wyroby cukiernicze (kruche ciasteczka, krakersy).

Badania wykonano u 115 badanych: 91 chłopców i 24 dziewczynek z ADHD zdiagnozowanych ok. 14. r.ż. Okazało się, że nastolatki, których dieta była najbardziej zbliżona do zachodniej, ponad dwukrotnie częściej chorowały na ADHD w porównaniu z rówieśnikami, którzy odżywiali się zdrowo [18].

■ **Diety restrykcyjno-eliminacyjne [5,14]**

Jednym z czynników ryzyka wystąpienia ADHD może być żywność. Wyniki badań dowiodły, że stosowanie diety eliminacyjnej (indywidualnie dobranej spośród m.in. takich pokarmów, jak ryż, mięso, warzywa, ziemniaki, owoce, pszenica), w porównaniu ze stosowaniem zwykłej diety, korzystnie wpływało na przebieg kliniczny ADHD. Po 5 tygodniach przestrzegania diety eliminacyjnej poprawę stanu zdrowia obserwowano odpowiednio u 64% i 40% dzieci [5,14]. W praktyce należy rozważyć zastosowanie diety eliminacyjnej przez ok. 5 tygodni, a następnie wprowadzać pojedynczo wyeliminowane uprzednio pokarmy i obserwować występowanie/nasilanie się objawów klinicznych ADHD.

Wśród diet eliminacyjnych popularność zyskała dieta doktora Benjamina Feingolda, oparta na hipotezie zakładającej związek nadpobudliwości psychoruchowej z nietolerancją pokarmową. Dieta ta zaleca unikanie spożycia sztucznych barwników i konserwantów (m.in. waniliny czy benzoesu sodu), a także ich naturalnych odpowiedników. Niektórzy badacze zaobserwowali niewielką poprawę u części dzieci z ADHD (ok. 10%). Podobne wyniki uzyskano po wprowadzeniu diety zastępującej cukier miodem. Inną dietą eliminacyjną, stosowaną u osób z ADHD, jest Few Foods Diet, czyli „dieta niewielu produktów”. Opiera się ona na wyeliminowaniu alergenów wywołujących objawy nietolerancji pokarmowej [3]. Wszystkie te diety wymagają wielu wyrzeczeń ze strony dziecka i dużej konsekwencji rodziców. Mogą być też źródłem konfliktów. Należy zatem w każdym przypadku rozważyć, czy koszty wprowadzenia reżimu dietetycznego są współmierne do zysków.

■ Sztuczne barwniki [2,4]

Ponad 30 lat temu wysunięto hipotezę, że zespół nadmiernej pobudliwości psychoruchowej przebiegający z zaburzeniami uczenia się może być spowodowany spożyciem sztucznych barwników dodawanych do żywności oraz niektórych owoców i warzyw zawierających salicylany i węglowodany proste.

Badania pochodzące z lat 70. dowodziły, że u 30% do 50% dzieci z nadpobudliwością psychoruchową można uzyskać poprawę, gdy zastosuje się dietę bez sztucznych barwników oraz salicylanów (salicylany są naturalnym składnikiem obecnym w owocach i warzywach, na przykład w jabłkach, wiśniach, winogronach, pomarańczach i pomidorach).

Współczesne obserwacje potwierdziły istotny wpływ sposobu żywienia na prze-

bieg zespołu ADHD. Metaanaliza dokonana w 2004 r. obejmowała 15 dobrze udokumentowanych badań dotyczących obecności sztucznych barwników w diecie. Pod wpływem diety pozbawionej sztucznych barwników dochodziło do poprawy dotyczącej zachowania się dzieci, a efekt oceniono na 1/3-1/2 efektu osiągniętego za pomocą farmakoterapii.

W Polsce dopuszczono do stosowania blisko 300 dodatków, które dzielimy na 24 grupy. Do najważniejszych zaliczamy: barwniki, konserwanty, przeciwutleniacze, substancje zakwaszające, preparaty zagęszczające i żelujące, substancje słodzące oraz smakowe czy zapachowe. Dodatkowo wyróżniamy substancje syntetyczne lub naturalne.

Większość sztucznych barwników i aromatów może uczulać. Przykładem alergizujących dodatków jest: E 102 (tartrazyna) – cytrynowożółty barwnik produkowany głównie do celów spożywczych. Używany przy produkcji napojów w proszku, esencji owocowych, sztucznego miodu, musztardy, może powodować negatywne działanie u astmatyków i osób uczulonych na aspirynę. Odnotowano także wśród dzieci zdrowych przypadki nadpobudliwości, objawy rozdrażnienia i zaburzenia zachowania (podobne do objawów ADHD).

Inne uczulające związki to:

- E 104 (żółcień chinolinowa) – syntetyczny, zielonkawożółty barwnik dodawany do wyrobów cukierniczych, karmelków, kisielu
- E 110 (żółcień pomarańczowa) – syntetyczny barwnik pomarańczowy, który stosuje się głównie do barwienia marmolad, żeli, gum do żucia, napojów oraz w przemyśle farmaceutycznym do nadawania koloru powłokom tabletek

- E 122 (azorubina) – czerwony barwnik syntetyczny, który służy do barwienia dżemów i marmolad wiśniowych, budyniów, lodów, napojów oraz polew cukierniczych
- E 123 (amarant) – syntetyczny, czerwony barwnik dozwolony tylko do dobarwiania win przeznaczonych na aperitify i alkoholi
- E 151 (czern brylantowa) – barwnik czarny, syntetyczny, który stosuje się do barwienia tanich odmian kawioru; równie często używa się go do barwienia słodyczy i cukierniczych wyrobów żelowych (galaretki).

Komisja Europejska postanowiła zwiększyć presję na producentów żywności i napojów w celu ograniczenia stosowania sztucznych barwników. W lipcu 2010 r. wprowadziła w UE obowiązkowe ostrzeżenia na etykietach produktów, które zawierają jeden z 6 sztucznych barwników wymienionych w tzw. raporcie opracowanym przez University of Southampton. Te barwniki to: E 102 tartrazyna, E 104 żółcień chinolinowa, E 110 żółcień pomarańczowa, E 122 azorubina, E 124 czerwień koszenilowa, E 129 czerwień Allura.

Objawy ADHD nasilają się, gdy w konsumowanym produkcie występuje więcej niż 1 barwnik, zwłaszcza w połączeniu z benzoanem sodu. W Wielkiej Brytanii Food Standard Agency zaproponowała dobrowolne zaprzestanie używania tych 6 sztucznych barwników.

■ **Alergie pokarmowe w ADHD [5,14]**

Częściej u dzieci z ADHD niż u zdrowych stwierdza się występowanie alergii pokarmowej. Alergia na białko mleka krowiego, pszenicę, kukurydzę, soję, cytrusy, jaja, czekoladę, orzeszki, konserwanty i barwniki może powodować deficyt żelaza i cynku oraz

witamin. U niektórych dzieci z ADHD – po wyeliminowaniu wspomnianych alergenów z diety – wykazano zmniejszenie się objawów takich jak nadaktywność. Ponowne wprowadzenie do diety produktów żywnościowych wywołujących alergię pokarmową związane było z nawrotem problemów zdrowotnych. Przez 5 tygodni u pięćdziesięciorga dzieci z ADHD stosowano dietę eliminacyjną polecaną w alergii pokarmowej, a druga 50-osobowa grupa była żywiona według zwyczajnej, zdrowej diety [14]. Stwierdzono znaczącą poprawę stanu zdrowia i zachowania u dzieci karmionych produktami, które nie uczulają. Zdaniem autorów badań, rodzice wszystkich dzieci chorych na ADHD powinni wprowadzić dietę eliminacyjną antyalergiczną na ok. 5 tygodni. Pozwoli ona ustalić, jakie produkty powodują reakcję alergiczną objawiającą się symptomami ADHD.

■ **Długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe [10,11,16,17]**

Inne diety stosowane w leczeniu ADHD zakładają uzupełnianie niedoborów poszczególnych składników odżywczych. Do żywności poprawiającej aktywność układu nerwowego zalicza się witaminy, biopierwiastki, suplementy białkowe oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Rozwój ośrodkowego układu nerwowego i siatkówki wymaga odpowiedniej ilości wielonienasyconych, długołańcuchowych kwasów tłuszczowych W-3 (long chain polyunsaturated fatty acids – LC-PUFA).

U części dzieci z ADHD obserwuje się objawy charakterystyczne dla braku kwasów tłuszczowych W-3. Wyniki badań wskazują, że u pacjentów z ADHD suplementacja olejem rybim wpływa pozytywnie na koncentrację [16]. Dzieci uzyskiwały także lepsze wyniki w czytaniu, literowaniu i liczeniu. Inne

obserwacje wskazują, że dzieci karmione mlekiem matki, bogatym w kwasy tłuszczowe W-3, rzadziej zapadały na ADHD. Obserwacja 830 dzieci w wieku 5-12 lat z ADHD, suplementowanych W-3, magnezem i cynkiem wykazała po 12 tygodniach efektywność terapii u 61,1% leczonych [6].

Przedmiotem dyskusji pozostaje wpływ suplementacji LC-PUFA w okresie ciąży i/lub laktacji na rozwój psychoruchowy oraz na funkcje wzroku noworodka [17]. W największym jak dotąd badaniu z randomizacją, obejmującym prawie 2400 kobiet, wykazano, że podawanie kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w drugiej połowie ciąży w dawce 800 mg zapobiegało występowaniu depresji poporodowej u kobiet w 6. tygodniu i 6. miesiącu po porodzie oraz stymulowało rozwój psychoruchowy dzieci w 18. miesiącu życia, oceniany za pomocą skali rozwoju psychoruchowego Baileya III. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami kobiety ciężarne powinny otrzymywać codziennie 200 mg DHA. Wyniki innego badania sugerują korzystny wpływ suplementacji DHA u matek karmiących (200 mg, przez pierwsze 4 miesiące laktacji) tylko na zdolność wydłużonej koncentracji (*sustained attention*) u dzieci. Poziom DHA zależy od gatunku ryby oraz od pory roku i akwenu połowu. Ryby z południowych mórz są bogatsze w DHA.

■ Rtęć

Tuńczyk i makrela z Morza Śródziemnego miały więcej rtęci niż te same gatunki żyjące w Atlantyku. Obserwowano zależność między zawartością rtęci a ciężarem ryby. Tuńczyk ważący 25 kg posiadał 4 razy mniej rtęci od tuńczyka o wadze 60 kg. Wśród ryb złowionych w Bałtyku najwięcej metalu znajdowało się we flądrach, które żyją raczej w strefie

wód przybrzeżnych. Duże ilości rtęci wykryto w małżach i rybach, w zatoce Kaqstela, w centralnym Adriatyku. Jej zawartość w tkance ryb wzrastała o trzy rzędy wielkości w porównaniu z ilością rtęci w osadzie morskim [9]. Wśród ryb wiślanych największą koncentrację rtęci stwierdzono w szczupakach. Mięso ryb zawiera metylortęć w rezultacie biokoncentracji i biotransformacji rtęci obecnej w środowisku wodnym oraz w efekcie powolnej eliminacji z organizmu.

Rtęć działa toksycznie głównie na ośrodkowy układ nerwowy. Dzieci reagują na dużo mniejsze dawki niż dorośli. Podnoszona jest konieczność zmniejszenia limitu dobowej dawki metylortęci w żywności dla ciężarnych kobiet [20]. Współczesny Amerykanin nienarażony zawodowo na rtęć wdychania codziennie 153 ng par rtęci metalicznej z powietrzem, 3666 ng rtęci organicznej (metylortęci) z rybami i innymi produktami pochodzenia morskiego, 2000 ng rtęci nieorganicznej z innymi produktami spożywczymi i 5 ng rtęci nieorganicznej z wodą.

Zasady spożywania ryb

Zalecenie dla ogólnej populacji:

tłuste ryby morskie: 1-2 porcji (ok. 130 g/porcję)
na tydzień pokrywa zapotrzebowanie na W-3

Ryby o dużej zawartości rtęci – niezalecane:

miecznik, makrela królewska, płytecznik

■ Metabolizm żelaza w ADHD [7]

Obserwowane zaburzenia metabolizmu żelaza u części dzieci z ADHD nie są potwierdzone w obserwacjach grupy 62 dzieci i młodzieży z ADHD w wieku 6-15 lat. Parametry gospodarki żelazem, m.in. stężenie żelaza, ferrytyny, transferyny, oraz wskaźniki układu

czerwonokrwinkowego były bowiem prawdziwe [7]. Niemniej jednak u dzieci z ADHD zalecane jest badanie metabolizmu żelaza i uzupełnienie niedoborów w razie deficytu. Obserwowano wówczas zmniejszanie się objawów klinicznych ADHD.

Deficyt żelaza nasila toksyczne działanie ołowiu obecnego w produktach spożywczych, zwłaszcza u dzieci, oraz zwiększa absorpcję kadmu w jelitach. Wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym jest niskie z ryżu (poniżej 1%) i szpinaku (2%), większe z mięsa rybiego (12%), wątroby (19%) oraz z drobiu, cielęciny i wieprzowiny (22%). Dieta zabezpieczająca przed niedoborem żelaza wymaga konsumpcji produktów zawierających średnie i duże ilości żelaza. Należą do nich: drób, mięso, kasze, warzywa, warzywa liściaste, sliwki, morele, maliny, podroby, kakao.

Produkty o niskim stężeniu tego pierwiastka to mleko krowie, ziemniaki, tłuszcz, ryż, większość owoców. Najlepiej przyswajalne jest żelazo hemowe występujące w produktach pochodzenia zwierzęcego: mięso, ryby, drób, kaszanka.

■ Celiakia w ADHD [13,20]

U dzieci z ADHD częściej niż w populacji ogólnej występuje celiakia. Leczeniem z wyboru w chorobie trzewnej jest dieta bezglutenowa, której powinno się przestrzegać przez całe życie. Należy unikać glutenu zawartego w pszenicy, życie i jęczmieniu, kontrowersyjne wydaje się również spożywanie owsa. Chorzy z aktywną celiakią są narażeni na niedobory cynku, kwasu foliowego, żelaza, witamin A, D, E i K, dlatego oprócz diety wymagają stosowania odpowiedniej suplementacji. Skuteczne leczenie celiakii eliminuje bądź łagodzi objawy ADHD.

Piśmiennictwo:

1. Banerjee T.D., Middleton F, Faraone S.V. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 2007, 96, 1269-74.
2. Barrett J.R. Diet & Nutrition: Hyperactive Ingredients? *Acta Paediatr.* 2007, 96, 1269-74.
3. Carter C.M., Urbanowicz M., Hemsley R., Mantilla L. i wsp. Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch. Dis. Child.* 1993, 69,564-8.
4. Connolly A., Hearty A., Nugent A., McKeivitt A. i wsp. Pattern of intake of food additives associated with hyperactivity in Irish children and teenagers. *Food Addit Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo Risk Assess.* 2010, 27, 447-56.
5. Ghuman J. K. Restricted elimination diet for ADHD: the INCA study. 2011, 377, 446-8.
6. Huss M., Völp A., Stauss-Grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems – an observational cohort study. *Lipids Health Dis.*, 2010, 9,105.
7. Menegassi M., Mello E.D., Guimarães L.R., Matte B.C. i wsp. Food intake and serum levels of iron in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2010, 32, 132-8.
8. Millichap J.G. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2008, 121, 358-65.
9. Moszczyński P.(a) Rteć ciągle groźna. Cz. 1. Występowanie w przyrodzie i biotransformacja. *Lek w Polsce* 2004, 3, 50-56.
10. Moszczyński P.(b) Najnowsze wytyczne żywienia Kwasy tłuszczowe – dane ogólne. Cz. 1. *Lek w Polsce* 2004, 4, 51-59.
11. Moszczyński P.(c) Najnowsze wytyczne żywienia Kwasy tłuszczowe omega 3 (W-3) – zalety i wady. Cz. 2. *Lek w Polsce* 2004, 6, 34-42.
12. Newmark S. C. Nutritional intervention in ADHD. *Explore (NY).* 2009, 5, 171-4.
13. Niederhofer H., Pittschieler K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. *J. Atten. Disord.* 2006, 10, 200-4.
14. Pelsser L.M., Frankena K., Toorman J., Savelkoul H.F. i wsp. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. 2011, 377, 494-503.
15. Schnoll R., Burshteyn D., Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect. *App. Psychophysiol. Biofeedback.* 2003, 28, 63-75.
16. Schuchardt J.P., Huss M., Stauss-Grabo M., Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur. J. Pediatr.* 2010,169,149-64.
17. Szajewska H. Postępy w żywieniu dzieci i leczeniu chorób wymagających stosowania diety w 2010 roku. *Medycyna Praktyczna Pediatría* 2011, 3, 15-23.
18. Telethon Institute for Child Health. 2010. Zachodni model żywienia zwiększa ryzyko ADHD. aktywni.pl/aktualnosci/zachodni-model-zywienia-ryzyko-adhd/
19. Weihe P., Debes F., White R.F., Sørensen N. i wsp. Environmental epidemiology research leads to a decrease of the exposure limit for mercury. *Ugeskr. Laeger.* 2003, 165, (107-11. [Article in Danish] Abstract.
20. Whiteley P., Haracoopos D., Knivsberg A.M., Reichelt K.L. I wsp. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr.Neurosci.*, 2010, 13, 87-100.

Adres Autora:

prof. zw. dr hab. Paulin Moszczyński
e -ma il: paaulin@wp.pl

Zamów prenumeratę „Gabinetu Prywatnego” w promocyjnej cenie

50 zł

a otrzymasz bezpłatnie:

250 wizytówek

Prenumerata „Gabinetu Prywatnego”

+

INDEKS

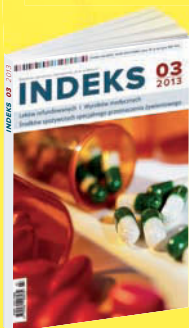
100 zł

– zawsze aktualna lista refundacyjna

ZGODNA Z PUBLIKACJĄ:



Ministerstwa Zdrowia



* Wersja elektroniczna INDEKSU dla prenumeratorów „Gabinetu Prywatnego” jest **bezpłatna**

Pełna informacja o warunkach promocji i sposobie zamówienia:

e-mail: prenumerata@gabinetprywatny.com.pl tel. 22 666 43 33 INFOLINIA 801 55 45 42



Hospital
WIHE
WARSAW

TEMATYKA

- Sprzęt medyczny i laboratoryjny
- Wyposażenie bloku operacyjnego
- Kompleksowe wyposażenie szpitali
- Rozwiązania IT dla medycyny

W PROGRAMIE

- Konferencja Anestezjologiczna
- Zjazd Dyrektorów Szpitali oraz Kierowników Działów Aparatury Medycznej

01-03
PAŹDZIERNIKA
2013
WARSAWA

SPOTKAJMY SIĘ

Dodatkowe informacje dostępne są na stronie internetowej:

wihehospital.pl



Lentewenc Sp. z o.o.

Email: hospital@lentewenc.com

Tel: +48 22 395 66 97

