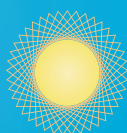


gabinet GP prywatny

lekarza POZ

VOL 27 / NR 04 / 2020 (271) Cena 15 zł (w tym 8% VAT)



Lorafen

lorazepam

**SKUTECZNY
I BEZPIECZNY**

u pacjentów
z zaburzeniami lękowymi¹



Konferencja naukowa

INSULINOOPORNOŚĆ - wyzwanie interdyscyplinarne

26.09.2020

ONLINE

ZAPISY@INSULINOOPORNOSC.COM

Organizator



Fundacja
insulinooporność
zdrowa dieta i zdrowe życie



NACZELNA
IZBA LEKARSKA



WYDAWNICTWO



Sp. z o.o.



Polska
Federacja
Edukacji
Diabetologii



Dietetycy.org.pl

współczesna
dietetyka

czytaj
skład
POLECA

czytaj
skład
DECTOUJ



IFMSA-Poland
Międzynarodowe Stowarzyszenie
Studentów Medycyny



afirmacja
mentalna
ketoaktywne™

medycyna praktyczna

POLSKIE TOWARZYSTWO
medycyny stylu życia

Food
expert

moja.cukrzyca.org

Gabinet
prywatny
GP
— lekarza POZ —

MNiSW 5 pkt | Index Copernicus 72.43 pkt

Patronat: Polskie Towarzystwo Lekarskie | Komisja Młodych Lekarzy Rodzinnych



OBSERWUJ NAS NA TWITTERZE

@gabinetprywatny



Spis treści

Farmakoterapia

- 07 Schemat łączenia leków stosowanych w zaburzeniach psychicznych z benzodiazepinami na podstawie rekomendacji dla lekarzy rodzinnych dotyczących bezpiecznego stosowania benzodiazepin**

lek. Marlena Janoska-Jażdżik

- 13 Antyseptyka jamy ustnej**

prof. dr hab. Stefan Tyski

- 25 Pranobeks inozyny w terapii zakażeń wirusowych dróg oddechowych**

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa, lek. stom. Roksana Grabowska, mgr farm. Mateusz Pęksa

- 37 Świąd systemowy w chorobach ogólnoustrojowych**

lek. Agnieszka Honisz, lek. Piotr Kapica, prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisto

- 41 Hormonalna terapia zastępcza testosteronem u mężczyzn**

Edyta Jankowiak, Jakub Kościński, dr hab. n. med. Michał Wiciński Prof. UMK

Diagnostyka

- 31 Sarkoidoza w praktyce lekarza rodzinnego**

lek. Monika Kulig-Kulesza, lek. Anna Saran, dr hab. n. med. Michał Dobrakowski, dr n. med. Tomasz Łosień, dr n. med. Wojciech Sraga, lek. Justyna Czubińska-Łada, lek. Olga Kozieł, dr hab. n. med. Ewa Kluczewska, prof. nadzw. SUM

Rada Naukowa

Przewodniczący Rady Naukowej: prof. dr hab. n. med. Przemysław Kardas

dr n. med. Jacek Danowski (Łódź)
 prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)
 prof. dr hab. n. med. Przemysław Jałowiecki (Sosnowiec)
 prof. dr hab. n. med. Maciej Kołban (Szczecin)
 prof. dr hab. n. med. Jerzy Korewicki (Warszawa)
 prof. dr hab. n. med. Barbara Krupa-Wojciechowska (Gdańsk)
 prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak (Warszawa)
 dr n. med. Małgorzata Koziarska-Rościszewska
 prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz (Katowice)
 prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski (Warszawa)
 prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek (Warszawa)
 prof. dr hab. n. med. Aleksander Sieroń (Bytom)

prof. tit. Wanda Smorągiewicz PhD (UQAM-Montreal)
 prof. dr hab. n. med. Henryk Skarżyński (Warszawa)
 dr n. med. Michał Sutkowski
 prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik (Warszawa)
 prof. dr hab. n. med. Adam Windak (Kraków)
 prof. dr hab. n. farm. Róża Wiśniewska (Białystok)
 prof. dr hab. n. med. Jerzy Woy-Wojciechowski (Warszawa)

Komisja Młodych Lekarzy Rodzinnych Vasco da Gama Polska:

lek. Michalina Bou-Matar
 lek. Dominik Lewandowski



Drodzy Czytelnicy „Gabinetu Prywatnego”!

We wstępie do poprzedniego numeru „Gabinetu Prywatnego” pisałem o tym, jak „bardzo ważne jest rozsądne i skuteczne przygotowanie Polski na jesienne zmagania z niewidzialnym wrogiem”, przedstawiając kilka działań, które warto byłoby przeprowadzić w okresie letniej koronawirusowej odwilży. Obecnie mamy początek września 2020 r., sezon infekcyjny powoli nabiera tempa. Ministerstwo Zdrowia na początku miesiąca przedstawiło nową „Strategię walki z pandemią COVID-19”, opartą na czterech filarach. Obok przejścia na trzy poziomy zabezpieczenia szpitalnego, rozbudowy mobilnych punktów wymazów i elektronicznej obiegu zgłoszeń osób zakażonych, uwagę świata medycznego przykuła idea odciążenia stacji sanepid przez poradnie POZ. Na prostym schemacie minister przedstawił sposób, w jaki lekarze rodzinni mieli odciążyć działające resztką sił stacje sanitarno-epidemiologiczne. Już nie tylko teleporady miałyby wystarczyć do segregowania potencjalnie zakażonych SARS-CoV-2 pacjentów, ale niezbędne stałoby się również osobiste badanie pacjenta przez lekarza.

O ile żaden lekarz nie ma nic przeciwko badaniu pacjentów, o tyle ustawowe nakładanie obowiązku kontaktu z potencjalnie śmiertelną chorobą zakaźną musi budzić zrozumiały sprzeciw. Pacjenci chorzy na COVID-19 w szpitalu izolowani są od personelu oddzielnymi pomieszczeniami, warstwą odzieży ochronnej i śluzami. Ci sami pacjenci w POZ mieliby być badani przez lekarza w maseczce, w gabinecie, w którym za chwilę kwalifikowane byłyby zdrowe dzieci do szczepień. Ryzyko zakażenia byłoby znaczne nie tylko dla lekarza, ale i dla wszystkich pacjentów danej poradni. Wraz z izolacją zakażonego personelu, opieki medycznej pozbawieni byłiby wszyscy podopieczni danej placówki, dlatego trudno w pomyśle ministerstwa doszukać się logiki. Choć dzień po ogłoszeniu strategii, dzięki interwencji lekarzy rodzinnych, ministerstwo wycofało się z konieczności osobistego badania pacjentów COVID-owych w POZ, refleksja nasuwa się sama.

Różne standardy badania dla lekarzy szpitalnych i poradnianych zaproponowane przez ministerstwo muszą prowadzić do tak powszechnego w naszym społeczeństwie zwątpienia w istnienie niewidzialnego zagrożenia. Skoro względem personelu medycznego działania są sprzeczne, jakże mogą być zgodne wobec społeczeństwa? Nic zatem dziwnego, że coraz więcej obywateli, na czele z prominentnymi politykami i elokwentnymi celebrytami neguje konieczność noszenia maseczek i dystansowania społecznego. Jeżeli rzeczywiście w Polsce wirus nie ma już tak dużej zjadliwości jak na początku marca, o czym ma świadczyć podnoszona przez ordynatorów oddziałów zakaźnych kwestia znacznie łagodniej chorujących pacjentów, to może warto rozważyć zniesienie stanu epidemicznego w kraju nad Wisłą? Wtedy lekarze POZ będą ponownie bezpośrednio badać każdego pacjenta i problem zniknie. Jeśli jednak nowy koronawirus nadal stanowi zagrożenie dla życia, komunikaty płynące z Ministerstwa Zdrowia powinny być zdecydowanie bardziej spójne. Obecnie ministerstwo dodaje zlecenia wymazów i przedłużanie izolacji domowej do kompetencji lekarzy POZ. Zwiększenie obciążenia pracą lekarzy rodzinnych spotyka się z naturalnym sprzeciwem zainteresowanej grupy. Miejmy nadzieję, że tak jak w przypadku „strategii walki z pandemią”, również w tym wypadku uda się znaleźć kompromis.

Oczekując rozstrzygnięcia negocjacji w ministerstwie, oddajemy w Państwa ręce najnowszy numer „Gabinetu Prywatnego”, a w nim lek. Monika Kulig-Kulesza informuje, z czym należy różnicować podejrzenie sarkoidozy, lek. Agnieszka Honisz przypomina, w jakiej chorobie pojawia się świąd wodny, lek. Marlena Janoska-Jaździk wskazuje, które benzodiazepiny wybierać lecząc uogólnione zaburzenia lękowe, Edyta Janiak przekazuje, jakie formy podania mają obecne na polskim rynku preparaty testosteronu i kiedy należy przerwać ich podawanie, zaś prof. Stefan Tyski pisze o wymogach, jakie musi spełnić antyseptyk do dezynfekcji jamy ustnej.

Miłej lektury!

dr n. med. Paweł Lewek



Signopam

temazepam

pozwała na
utrzymanie snu¹

Signopam

temazepam

SIGNOPAM® (temazepamum), 10 mg, tabletki. **Skład jakościowy i ilościowy:** Jedna tabletkę zawiera 10 mg temazepamu (temazepamum). Substancja pomocnicza: Laktoza 45,7 mg. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki. Białe lub prawie białe, obustronnie płaskie, z wytłoczonym oznakowaniem „S” po jednej stronie. **Wskazania do stosowania:** Doraźnie i krótkotrwałe: w leczeniu ciężkich zaburzeń snu w przypadkach, gdy bezsenność powoduje nasilone wyczerpanie u pacjenta; w premedykacji – przygotowanie do zabiegów chirurgicznych i uciążliwych badań diagnostycznych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie i czas leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie. **Dorośli:** Zaburzenia snu: zwykle podaje się 10 mg do 20 mg pół godziny przed snem. W indywidualnych przypadkach, gdy brak odpowiedzi klinicznej na mniejsze dawki, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 40 mg na dobę. **Premedykacja:** Zwykle podaje się 20 mg do 40 mg w dawce jednorazowej 30 do 60 minut przed zabiegiem chirurgicznym lub badaniem diagnostycznym. **Dzieci:** Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność temazepamu u dzieci nie zostały ustalone. **Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):** U pacjentów tych zaleca się podawanie temazepamu w możliwie najmniejszej efektywnej dawce. Stosowana dawka nie powinna być większa niż połowa dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych. **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek (lub) wątroby:** Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temazepamu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek. **Czas leczenia:** Leczenie nie powinno być dłuższe niż 4 tygodnie, wliczając w to czas stopniowego odstawiania produktu leczniczego. W indywidualnych przypadkach, lekarz może zdecydować o przedłużeniu maksymalnego czasu leczenia. **Sposób podawania:** Tabletki należy przyjmować doustnie, popijając niewielką ilością wody, 30 minut przed snem. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na pochodne benzodiazepiny lub którykolwiek składnik produktu, ciężka niewydolność oddechowa, niezależnie od przyczyny, ciężka niewydolność wątroby, zespół bezdechu sennego, myasthenia gravis, zatrucie alkoholem lub lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Tolerancja: Regularne stosowanie benzodiazepin, w tym temazepamu, przez kilka tygodni może prowadzić do zmniejszenia skuteczności ich działania. Uzależnienie: Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia fizycznego i psychicznego. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie. W przypadku rozwinięcia się uzależnienia, nagłe odstawienie produktu może doprowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych. Objawami odstawiennymi są: bóle głowy, bóle mięśniowe, zwiększony niepokój, napięcie, podniecenie, splątanie, zaburzenia snu, drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą pojawić się: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość na dźwięk, światło, hałas, dotyk, mrowienie i drętwienie kończyn, omamy, drgawki padaczkowe. **Zjawisko „z odbicia”:** Podczas odstawiania leczenia przejściowo może pojawić się zjawisko „z odbicia”: nasilenie objawów, które były przyczyną zastosowania benzodiazepin. Mogą temu towarzyszyć inne objawy: zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia snu i bezsenność. W celu zminimalizowania ryzyka pojawienia się tych objawów zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. **Niepamięć następcza:** Temazepam, tak jak inne benzodiazepiny, może wywołać niepamięć następczą. Stan taki najczęściej pojawia się po kilku godzinach od przyjęcia produktu leczniczego i dlatego, aby zmniejszyć ryzyko związane z jego wystąpieniem, pacjent powinien mieć zapewniony 7–8-godzinny nieprzerwany sen. **Reakcje psychiczne i paradoksalne:** podczas stosowania benzodiazepin obserwowano reakcje, takie jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, złość, wściekłość, urojenia, koszmary sennne, halucynacje, psychozy, zaburzenia osobowości. Prawdopodobieństwo pojawienia się takich objawów jest większe u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku wystąpienia takich objawów, należy przerwać leczenie temazepamem. **Specyficzne grupy pacjentów:** pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać mniejszą dawkę ze względu na możliwość nasilenia się działań niepożądanych; pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddechową również powinni otrzymywać mniejszą dawkę ze względu na możliwość wystąpienia depresji oddechowej; u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych stosowanie benzodiazepin nie jest wskazane; u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy podjąć typowe środki ostrożności. **Benzodiazepiny nie powinny być stosowane:** w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją. Monoterapia tymi lekami może nasilić skłonność samobójczą; w przypadku utraty bliskich lub żaloby benzodiazepiny mogą hamować dostosowanie psychologiczne; ze względu na zawartość laktozy produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji: Hamujący wpływ temazepamu na ośrodkowy układ nerwowy nasilają opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpadaczkowe, leki do znieczulenia ogólnego (anestetyki), leki nasenne, przeciwłkowe, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym. Podczas równoczesnego stosowania opioidowych leków przeciwbólowych i temazepamu może wystąpić nasilona euforia, co może prowadzić do szybszego uzależnienia psychicznego. Picie alkoholu w czasie leczenia temazepamem nasila działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy. Może dojść do znacznego nasilenia działania uspokajającego. **Ciąża:** Stosowanie leku u kobiet w ciąży, zwłaszcza w I i w III trymestrze, jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego odpowiednika jest niemożliwe lub przeciwwskazane. Stosowanie temazepamu w ostatnim trymestrze ciąży lub w okresie okołoporodowym może spowodować u noworodka obniżenie temperatury ciała, ciśnienia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia oddychania u płodu i noworodka oraz osłabienie odruchu ssania. U dzieci matek przyjmujących przewlekle benzodiazepiny w późnym okresie ciąży może rozwinąć się uzależnienie fizyczne oraz istnieje ryzyko pojawienia się objawów zespołu odstawiennego po urodzeniu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane, by zgłosiły się do lekarza w razie planowania zajścia w ciążę lub podejrzenia ciąży. **Karmienie piersią:** Temazepam przenika do mleka kobiecego, nie powinien być podawany kobietom karmiącym piersią. **Płodność:** Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie oraz dane epidemiologiczne wskazują na teratogeny wpływ temazepamu. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu:** Pacjent powinien być poinformowany, że podczas leczenia temazepamem zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być ograniczona z powodu możliwości wystąpienia senności, niepamięci, zaburzeń czujności i dlatego podczas terapii nie powinno się prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn. **Działania niepożądane:** Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zmiany w składzie krwi. **Reakcje nadwrażliwości:** Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje anafilaktyczne; **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** częstota nieznana – skórne reakcje alergiczne (wysypki, świąd, pokrzywka). **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** brak apetytu. **Zaburzenia psychiczne:** reakcje paradoksalne – niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki. **Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi;** częstota nieznana – uzależnienie fizyczne i psychiczne może rozwinąć się podczas leczenia temazepamem w dawkach terapeutycznych. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienny. Pacjenci nadużywający alkoholu lub leków są bardziej podatni na rozwinięcie uzależnienia. Podczas leczenia temazepamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niediagnozowana depresja. **Zaburzenia układu nerwowego:** senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, stłamtanie i dezorientacja, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku i z reguły ustępują w czasie trwania dalszej terapii. W przypadku nasilenia tych reakcji, odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania; dyszartria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci, zaburzenia libido. **Zaburzenia oka:** niewyraźne, podwójne widzenie. **Zaburzenia naczyniowe:** obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. **Zaburzenia żołądka i jelit:** nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** zwiększenie aktywności aminotransferaz, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** ogólne osłabienie, omdlenia. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY:** Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna, ul. Aleksandra Fleminga 2, 03–176 Warszawa, tel.: +48 22 510 80 01, 22 510 80 02. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Lek wydawany z przepisu lekarza. **NR POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Signopam® R/1362, wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Szczegółowe informacje o leku: 22 510 90 25, www.polfa-tarchomin.com.pl.

1. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017 Feb 15;13(2):307-349.

SIG/468/27/08/2020

Schemat łączenia leków stosowanych w zaburzeniach psychicznych z benzodiazepinami

na podstawie rekomendacji dla lekarzy rodzinnych dotyczących bezpiecznego stosowania benzodiazepin

lek. Marlena Janoska-Jaździk

Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

■ Wstęp

Benzodiazepiny (BZD) są jednymi z najczęściej stosowanych leków w podstawowej opiece zdrowotnej. To grupa leków o wspólnym mechanizmie działania farmakologicznego i podobnej budowie, jednak czas działania i metabolizm poszczególnych leków się różni. BZD wykazują działanie nasenne, uspokajające, przeciwlękowe, amnestyczne, przeciwdrgawkowe i miorelaksacyjne. Warunkiem bezpiecznego leczenia jest stosowanie BZD zgodnie ze wskazaniami oraz przez krótki czas. Najważniejszą strategią unikania rozwoju tolerancji i uzależnienia jest stosowanie minimalnej skutecznej dawki leku krótkoterminowo. Najbezpieczniejsze jest stosowanie benzodiazepin przez okres dwóch tygodni.

■ Zaburzenia lękowe

W praktyce klinicznej najczęściej łączy się BZD z lekami z grupy inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) i inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), zwłaszcza na początku leczenia. Szeroko stosowane w przypadku zaburzeń lękowych są połączenia SSRI i SNRI z alprazolamem lub lorazepamem.

Rekomendacje dotyczące stosowania poszczególnych BZD w zależności od rodzaju zaburzeń lękowych prezentują się następująco:

- alprazolam – zaburzenia lękowe z napadami paniki, zaburzenia lękowe uogólnione;
- alprazolam o przedłużonym działaniu – zaburzenia lękowe z napadami paniki;
- klonazepam – zaburzenia lękowe z napadami paniki;
- klorazepat – objawy lękowe, zaburzenia lękowe uogólnione;
- diazepam – zaburzenia lękowe uogólnione, objawy lękowe – leczenie krótkoterminowe, lęk przedoperacyjny, premedykacja przed kardiowersją, premedykacja przed zabiegiem endoskopowym;
- lorazepam – zaburzenia lękowe uogólnione, objawy lękowe – leczenie krótkoterminowe, lęk związany z objawami depresyjnymi;
- midazolam – lęk przedoperacyjny;
- oksazepam – zaburzenia lękowe uogólnione, objawy lękowe – leczenie krótkoterminowe, lęk związany z objawami depresyjnymi.

■ Zaburzenia snu

Benzodiazepiny są wykorzystywane w objawowym leczeniu krótkotrwałej bezsenności (do 2-4 tygodni). BZD wraz z niebenzodiazepinowymi lekami nasennymi są jedynymi lekami zarejestrowanymi w Polsce do objawowej terapii

Tab. 1. Połączenia leków stosowane w zaburzeniach lękowych

Grupa leków	Lek oraz wskazania do stosowania w zaburzeniach lękowych	Dawka dobową w mg	Łączenie z BZD
SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	citalopram – zespół lęku panicznego z agorafobią, fobia społeczna	20-40	rekomendowane przede wszystkim stosowanie psychoterapii,
	escitalopram – zespół lęku panicznego z agorafobią, zaburzenia lękowe uogólnione, fobia społeczna	10-20	ale łączenie SSRI z BZD możliwe, BZD na 2–4
	sertralina – zespół lęku panicznego z agorafobią, zaburzenia lękowe uogólnione, fobia społeczna	50-150	tygodnie do leku przeciwdepresyjnego
	fluoksetyna – zespół lęku panicznego z agorafobią	10-60	
	paroksetyna – zespół lęku panicznego z agorafobią, fobia społeczna	20-60	
	fluwoksamina – zespół lęku panicznego z agorafobią, zaburzenia lękowe uogólnione, fobia społeczna	20-50	
SNRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny	duloksetyna – zaburzenia lękowe uogólnione	30-120	stosowane łączenie z BZD, zwłaszcza na początku terapii (2–4 tygodnie)
	wenlafaksyna – zespół lęku panicznego z agorafobią, zaburzenia lękowe uogólnione, fobia społeczna	75-225	
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	klomipramina – zespół lęku panicznego z agorafobią	75-250	stosowane łączenie z BZD, zwłaszcza na początku terapii (2–4 tygodnie)
Modulator kanałów wapniowych	pregabalina – zaburzenia lękowe uogólnione, fobia społeczna	150-600	nie jest wskazane łączenie z BZD
Leki o innych mechanizmach działania	buspiron – zaburzenia lękowe uogólnione	15-60	stosowane łączenie z BZD, zwłaszcza na początku terapii (2–4 tygodnie)



Estazolam TZF[®]

estazolamum

WYDŁUŻA

ciągłość snu¹





Estazolam TZF®

estazolamum

Nazwa produktu leczniczego: ESTAZOLAM TZF estazolamum, 2 mg, tabletki Skład jakościowy i ilościowy: jedna tabletkę zawiera 2 mg estazolamu (Estazolamum). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna. Postać farmaceutyczna: Tabletki barwy żółtej, okrągłe, obustronnie płaskie. Wskazania do stosowania: doraźnie i krótkotrwałe w leczeniu zaburzeń snu: trudności w zasypianiu; częste przebudzenia nocne; wczesne przebudzenia poranne. Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie i czas trwania leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie. Dorosli: Zwykle podaje się 1 mg do 2 mg (1/2 do 1 tabletki) pół godziny przed snem. Dzieci: bezpieczeństwo i skuteczność stosowania estazolamu u dzieci poniżej 18 lat nie została ustalona. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat): Zaleca się zmniejszenie dawki o połowę. Pacjenci z niewydolnością wątroby i (lub) nerek: Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku. Czas leczenia: Estazolam należy stosować jak najkrócej (7 do 10 dni). W indywidualnych przypadkach leczenie może trwać dłużej. Nie należy wydużać czasu leczenia bez ponownej oceny stanu pacjenta. Tabletki Estazolam TZF należy przyjmować doustnie, popijając niewielką ilością wody, 30 minut przed snem. Przeciwwskazania: nadwrażliwość na estazolam, inne benzodiazepiny lub na krótko- i długodziałające substancje pomocnicze; ciężka niewydolność oddechowa, niezależnie od przyczyny; zespół bezdechu sennego; zawroty głowy, zaburzenia równowagi; zaburzenia świadomości; miastenia gravis, ostra porfiria; zatrucie alkoholem lub lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Tolerancja: Regularne stosowanie benzodiazepin przez kilka tygodni może prowadzić do zmniejszenia skuteczności ich działania. Uzależnienie: Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów uzależnionych od alkoholu, narkotyków lub leków w wywiadzie lub pacjentów z zaburzeniami osobowości. Objawy odstawiennic: w przypadku rozwinienia się uzależnienia, nagłe odstawienie leku może powodować pojawienie się objawów odstawiennych, takich jak: bóle głowy, bóle mięśniowe, zwiększony niepokój, napięcie, podniecenie, splątanie, zaburzenia snu, drażliwość. W cięższych przypadkach mogą wystąpić: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość na dźwięk, dotyk, światło, hałas, mrowienie i drętwienie kończyn, omamy, drgawki padaczkowe. Zjawisko „z odbicia” i niepokój: Podczas odstawiania leku może pojawić się zjawisko „z odbicia” – nasilenie objawów, które były przyczyną stosowania benzodiazepin. Mogą temu towarzyszyć inne objawy: zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia snu i bezsenność. Niepamięć następcza: Estazolam może wywołać niepamięć następczą. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niepamięci następczej pacjent powinien mieć zapewniony ciągły, nieprzerwany sen trwający 7-8 godzin. Reakcje psychiczne i paradoksalne: Podczas stosowania benzodiazepin obserwowano reakcje, takie jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, złość, wściekłość, urojenia, koszmary sennie, halucynacje, psychozy, zaburzenia osobowości i inne niepożądane skutki dotyczące zachowania. Prawdopodobieństwo pojawienia się takich objawów jest większe u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku. Specyficzne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni powinni otrzymywać mniejsze dawki z uwagi na możliwość nasilenia działań niepożądanych, głównie zaburzeń orientacji i koordynacji ruchowej (upadki, urazy). Pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddechową powinni również otrzymywać mniejszą dawkę ze względu na możliwość wystąpienia depresji oddechowej. Stosowanie benzodiazepin nie jest wskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w związku z ryzykiem wystąpienia encefalopatii. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy podjąć typowe środki ostrożności. Benzodiazepiny nie są wskazane w leczeniu zaburzeń psychotycznych. Benzodiazepiny nie powinny być stosowane w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją. Monoterapia tymi lekami może nasilić tendencje samobójcze. Benzodiazepiny należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, narkotyków lub leków w wywiadzie. Pacjenci ci powinni być objęci ścisłą kontrolą. Estazolam TZF należy ostrożnie stosować u pacjentów z porfirią, ponieważ może spowodować nasilenie objawów tej choroby. W czasie przedłużonego leczenia estazolamem wskazane jest okresowe badanie krwi (morfologia z rozmazem) i analiza moczu. Ze względu na zawartość laktozy, Estazolam TZF nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: Interakcje farmakokinetyczne: Metabolizm estazolamu zachodzi przy udziale enzymów cytochromu P450, głównie przez CYP3A. Lek wpływający na aktywność tych enzymów mogą modyfikować działanie estazolamu. Inhibitory enzymów cytochromu P450 (np. cymetydyna, disulfiram, ketokonazol, fluoksetamina, fluoksetyna, omeprazol, erytromycyna) zwalniają biotransformację estazolamu oraz innych benzodiazepin i mogą nasilać ich działanie. Induktory enzymów cytochromu P450 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina) przyspieszają biotransformację estazolamu oraz innych benzodiazepin i mogą osłabiać ich działanie. Interakcje farmakodynamiczne: Nasilenie działania uspokajającego, wpływ na układ oddechowy oraz parametry hemodynamiczne obserwuje się przy jednoczesnym stosowaniu benzodiazepin z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak: neuroleptyki, leki antypsychotyczne, leki przeciwlękowe/uspokajające, przeciwdrożdżycowe, nasenne, przeciwpadaczkowe, narkotyczne, leki przeciwbólowe, znieczulające, środki stosowane do znieczulenia ogólnego, leki przeciwhistaminowe działające uspokajająco, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe. Narkotyczne leki przeciwbólne stosowane jednocześnie z estazolamem mogą nasilać euforię, co może prowadzić do szybkiego uzależnienia psychicznego. Pacjenci przyjmujący estazolam nie powinni pić alkoholu. Doustne środki antykoncepcyjne przyspieszają metabolizm estazolamu i mogą osłabiać jego działanie. Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Ciąża: Stosowanie leku u kobiet w ciąży, zwłaszcza w I i w III trymestrze jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego odpowiednika jest niemożliwe lub przeciwwskazane. Stosowanie estazolamu w ostatnim trymestrze ciąży lub okresie okołoporodowym może spowodować u noworodka obniżenie temperatury ciała, ciśnienia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia oddychania oraz osłabienie odruchu ssania. U dzieci matek przyjmujących przewlekle benzodiazepiny w późnym okresie ciąży może rozwinąć się uzależnienie fizyczne oraz istnieje ryzyko pojawienia się objawów zespołu odstawiennego po urodzeniu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane, by zgłosiły się do lekarza w razie planowania zajścia w ciążę lub podejrzenia o ciążę. Karmienie piersią: W trakcie terapii estazolamem nie należy karmić piersią. Jeżeli zachodzi konieczność podania leku matce karmiącej piersią, należy odstawić dziecko od piersi. Płodność: Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie oraz dane epidemiologiczne wskazują na teratogeniczny wpływ estazolamu. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn: Pacjenta należy poinformować, że w trakcie leczenia estazolamem zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn może być ograniczona z powodu możliwości wystąpienia senności, niepamięci, zaburzeń czujności i obniżonej koncentracji. Działania niepożądane: Zaburzenia krwi i układu chłonnego: częstość nieznana – zmiany w składzie morfologicznym krwi. Reakcje nadwrażliwości: Zaburzenia układu immunologicznego: bardzo rzadko – reakcje anafylaktyczne; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: częstość nieznana – skórne reakcje alergiczne (wysypki, świąd, pokrzywka). Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: częstość nieznana – brak apetytu. Zaburzenia psychiczne: częstość nieznana – reakcje paradoksalne – niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki. Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi; uzależnienie fizyczne i psychiczne może rozwinąć się podczas leczenia estazolamem w dawkach terapeutycznych. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienny. Pacjenci nadużywający alkoholu lub leków są bardziej podatni na rozwinięcie uzależnienia. Podczas leczenia estazolamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niediagnozowana depresja. Zaburzenia układu nerwowego: częstość nieznana – senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku i z reguły ustępują w czasie trwania dalszej terapii. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednio zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania; częstość nieznana - dyzartria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci, zaburzenia libido. Zaburzenia oka: częstość nieznana – niewyraźne, podwójne widzenie. Zaburzenia serca: częstość nieznana – bradykardia, ból w klatce piersiowej. Zaburzenia naczyniowe: częstość nieznana – obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Zaburzenia żołądka i jelit: rzadko – nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: częstość nieznana – zwiększenie aktywności aminotransferaz, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: częstość nieznana – zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: częstość nieznana – ogólne osłabienie, omdlenia. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna, ul. Aleksandra Fleminga 2, 03-176 Warszawa, tel. (22) 510 80 01, 510 80 02. Szczegółowe informacje o leku: tel. (22) 510 80 98. www.polfa-tarchomin.com.pl. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI: Lek wydawany z przepisu lekarza. NR POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: Estazolam TZF R/1357, wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

1. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, Mergenhagen KA. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults Clin Ther. 2016 Nov;38(11):2340-2372.

EST/418/22/06/2020

bezsenności. Zalecane jest ich stosowanie w monoterapii. W leczeniu bezsenności powinno się wybierać BZD zarejestrowane w tym wskazaniu, o krótkim lub średnim okresie półtrwania, które nie posiadają aktywnych metabolitów. Kryteria te spełnia temazepam. BZD są zalecane w terapii bezsenności zwłaszcza w sytuacjach pogorszenia snu związanego z silnie stresującym wydarzeniem lub istotną zmianą życiową.

W leczeniu przewlekłym (powyżej 6 tygodni) BZD nie są zalecane, a ich skuteczność jest ograniczona. Terapią z wyboru w bezsenności przewlekłej jest terapia behawioralno-poznawcza.

Depresja

Leki z grupy benzodiazepin na początku leczenia depresji mogą przynosić korzystne efekty terapeutyczne, głównie w zakresie ustąpienia lęku, niepokoju, myśli samobójczych czy bezsenności. W praktyce klinicznej najczęściej łączy się BZD z lekami z grupy inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny – SSRI (np. z escitalopramem, citalopramem, sertralina, paroksetyną czy fluoksetyną) i inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny

– SNRI (z wenlafaksyną czy duloksetyną), ponieważ leki z tych grup są lekami pierwszego rzutu w przypadku zaburzeń depresyjnych. W leczeniu depresji należy pamiętać, że BZD nie są lekami przyczynowymi, a jedynie wspomagającymi, nie spowodują więc ustąpienia depresji i nie mogą być stosowane w monoterapii. Wskazana jest krótkotrwała (maksymalnie 2 tygodnie) terapia wspomagająca BZD. Powinny być one stosowane w najniższej możliwej dawce; zwiększanie dawki może następować tylko w razie konieczności klinicznej. Niezbędne jest pamiętanie o potencjale uzależniającym i poinformowanie o nim pacjenta już na początku leczenia. Często stosowane w przypadku zaburzeń depresyjnych są połączenia SSRI i SNRI z alprazolamem lub lorazepamem. Leczenie można zacząć od dołączenia BZD w małej dawce, na wieczór, w celu poprawy jakości snu, redukcji niepokoju. W ciężkiej depresji, u pacjentów z myślami samobójczymi BZD istotnie zmniejszają ryzyko popełnienia samobójstwa na początku leczenia. © P

lek. Marlena Janoska-Jaździk
marlena.jazdzik@mscz.pl
Nadesłano: 17-08-2020

POLECAMY

Psychiatria przez przypadki w praktyce lekarza rodzinnego

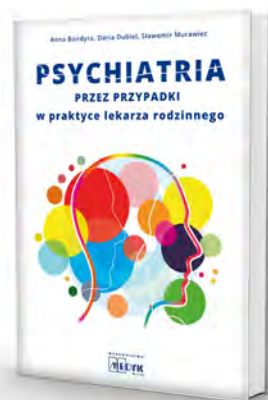
Anna Bondyra, Sławomir Murawiec, Daria Dubiel

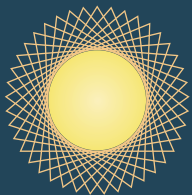
Książka zawiera opisy przypadków pacjentów z zaburzeniami hipochondrycznymi, nastroju, nerwicowymi i bezsennością, z chorobami współistniejącymi oraz diagnozy złożone (np. mieszane zaburzenia lękowe) w rzeczywistości występujące o wiele częściej niż „czyste” case'y, które znajdziemy w wytycznych.

ISBN 978-83-64045-91-2, Cena detaliczna: 59 zł

sklep.medyk.com.pl

t. +48 22 666 43 32 | +48 664 04 51 | 801 554 542





Lorafen

lorazepam

Nazwa produktu leczniczego: LORAFEN® (lorazepamum) 1 mg, 2,5 mg tabletki drażowane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Jedna tabletki drażowana zawiera 1 mg lub 2,5 mg lorazepamu (Lorazepamum). Substancje pomocnicze: Laktoza, sacharoza; Lorafen 2,5 mg dodatkowo czerwień koszenilowa. **Postać farmaceutyczna:** okrągłe, obustronnie wypukłe, gładkie tabletki drażowane. Lorafen 1 mg: białe. Lorafen 2,5 mg: różowe. **Wskazania do stosowania:** Doraźnie krótkotrwałe: W zaburzeniach lękowych różnego pochodzenia, towarzyszącym chorobom układu krążenia, chorobom przewodu pokarmowego; w zaburzeniach snu związanych ze stanami wzmożonego lęku. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie i czas leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie. **Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:** W zaburzeniach lękowych początkowo podaje się zwykle 2 mg do 3 mg lorazepamu na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych a następnie, jeśli zachodzi konieczność, stopniowo zwiększa się dawkę do dawki podtrzymującej, która najczęściej wynosi do 6 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Maksymalnie można podać do 10 mg/dobę. W zaburzeniach snu spowodowanych lękiem zwykle podaje się raz na dobę 2 mg do 4 mg lorazepamu przed snem. Pacjenci w podeszłym wieku: Zwykle stosuje się połowę dawki zalecanej u dorosłych. Dzieci poniżej 12lat: Bezpieczeństwo i skuteczność lorazepamu u dzieci poniżej 12 lat nie zostały ustalone. **Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i (lub) wątroby:** Zalecane jest indywidualne ustalenie dawki. **Sposób podania:** Tabletki należy przyjmować doustnie, popijając niewielką ilością wody. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na pochodne 1,4-benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka niewydolność oddechowa, zespół bezdechu nocnego, ciężka niewydolność wątroby i nerek, jaskra z wąskim kątem przesączania, miastenia, ostra porfiria, zatrucie alkoholem lub lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ogólne informacje dotyczące efektów obserwowanych po leczeniu benzodiazepinami i innymi lekami nasennymi, które należy brać pod uwagę przepisując lorazepam: **Tolerancja:** Długookresowe stosowanie benzodiazepin przez kilka tygodni może prowadzić do zmniejszenia skuteczności. Uzależnienie: Długookresowe stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów uzależnionych od alkoholu, narkotyków lub leków w wywiadzie lub u pacjentów z zaburzeniami osobowości. Objawy odstawiennic: W przypadku rozwinięcia się uzależnienia, nagłe odstawienie produktu leczniczego powoduje pojawienie się objawów odstawiennych, takich jak: ból głowy, ból mięśniowy, zwiększony niepokój, napięcie, podniecenie, splątanie, zaburzenia snu, drażliwość. W cięższych przypadkach mogą pojawić się: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość na dźwięk, światło, hałas i dotyk, drętwienie i mrowienie kończyn, omamy, drgawki padaczkowe. **Zjawisko „z odbicia” i niepokój:** podczas odstawiania produktu przejściowo może pojawić się zjawisko „z odbicia” – nasilenie objawów, które były przyczyną zastosowania benzodiazepiny. Mogą temu towarzyszyć inne objawy takie jak: zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia snu i bezsenność. Zjawisko to jest związane z nagłym odstawieniem leku, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Należy poinformować pacjenta na początku leczenia, że leczenie trwa krótko i wyjaśnić konieczność stopniowego zmniejszania dawki. **Niepamięć następcza:** Lorafen, tak jak inne benzodiazepiny, może wywołać niepamięć następczą, która może pojawić się po zastosowaniu dawek terapeutycznych, a ryzyko jej pojawienia jest większe przy wyższych dawkach. Niepamięć następcza występuje najczęściej po kilku godzinach od przyjęcia leku i dlatego, aby zmniejszyć ryzyko związane z jej wystąpieniem, pacjent powinien mieć zapewniony 7–8 godzinny nieprzerwany sen. **Reakcje psychiczne i paradoksalne:** Podczas stosowania benzodiazepin obserwowano reakcje, takie jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, złość, wściekłość, urojenia, koszmarny senne, halucynacje, psychozy, zaburzenia osobowości i inne niepożądane skutki dotyczące zachowania. Jeśli pojawi się którykolwiek z powyższych objawów należy przerwać leczenie. Prawdopodobieństwo pojawienia się takich objawów jest większe u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku. Specjalne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni powinni otrzymywać mniejszą dawkę, ze względu na możliwość nasilenia się działań niepożądanych, głównie zaburzeń orientacji i koordynacji ruchowej. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddechową powinni również otrzymywać mniejszą dawkę ze względu na możliwość wystąpienia depresji oddechowej. Stosowanie benzodiazepin nie jest wskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby w związku z ryzykiem wystąpienia encefalopatii i w leczeniu zaburzeń psychotycznych. Benzodiazepin nie należy stosować w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją, która może nasilić tendencję samobójczą. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z jaskrą z otwartym kątem przesączania, która jest prawidłowo leczona należy podjąć typowe środki ostrożności. Benzodiazepiny należy stosować z dużą ostrożnością: u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, narkotyków lub leków w wywiadzie. Pacjenci ci powinni być objęci ścisłą kontrolą podczas przyjmowania lorazepamu, ponieważ są oni w grupie ryzyka rozwinięcia się przyzwyczajenia i uzależnienia psychicznego. Lorafen należy ostrożnie podawać pacjentom z porfirią, ponieważ może powodować nasilenie objawów tej choroby. W czasie przedłużonego leczenia lorazepamem wskazane jest okresowe badanie krwi (morfologia z rozmazem) i analiza moczu. Ze względu na zawartość laktozy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy; u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy ze względu na zawartość sacharozy. Ze względu na zawartość czerwień koszenilowej E-124 Lorafen 2,5mg może powodować reakcje alergiczne. **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji:** Inhibitory enzymów cytochromu P450 (np. cymetydyna, disulfiram, fluwoksamina, fluoksetyna, omeprazol, erytromycyna, ketokonazol) zwalniają biotransformację lorazepamu oraz innych benzodiazepin i mogą nasilać ich działanie. Induktory enzymów cytochromu P450 (np. ryfamycyna, fenytoina, karbamazepina) przyspieszają biotransformację lorazepamu i innych benzodiazepin i mogą osłabić ich działanie. Alkohol nasila hamujące działanie lorazepamu na ośrodkowy układ nerwowy. Pacjenci przyjmujący Lorafen nie powinni pić alkoholu. Doustne środki antykoncepcyjne mogą osłabiać działanie lorazepamu. Lekki działający depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (takie jak: neuroleptyki, leki antypsychotyczne, leki przeciwlękowe/uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, przeciwpadaczkowe, narkotyczne leki przeciwbólowe, środki stosowane do znieczulenia ogólnego, leki przeciwhistaminowe działające uspokajająco, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe) stosowane jednocześnie z benzodiazepinami mogą nasilać działanie uspokajające, wpływają na układ oddechowy i parametry hemodynamiczne. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** **Ciąża:** Stosowanie leku u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane, zwłaszcza w pierwszym i trzecim tryestrze. Stosowanie lorazepamu w ostatnim tryestrze ciąży lub okresie okołoporodowym może spowodować u noworodka obniżenie temperatury ciała, ciśnienia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia oddychania u płodu i noworodka oraz osłabienie odruchów ssania. U dzieci matek przyjmujących przewlekłe benzodiazepiny w późnym okresie ciąży rozwija się uzależnienie fizyczne oraz istnieje ryzyko pojawienia się objawów zespołu odstawiennego u urodzeniu. **Karmienie piersią:** W trakcie terapii lorazepamem nie należy karmić piersią. Jeżeli zachodzi konieczność podania leku matce karmiącej piersią, należy odstawić dziecko od piersi. **Płodność:** Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie oraz dane epidemiologiczne wskazują na teratogeny wpływ benzodiazepin. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Pacjenta należy poinformować, że podczas leczenia lorazepamem zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być ograniczona. **Działania niepożądane:** jeśli występują, to zwykle na początku leczenia i ustępują w czasie trwania dalszej kuracji lub po zmniejszeniu dawki. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z benzodiazepinami obejmują senność w ciągu dnia, zawroty głowy, osłabienie mięśni i ataksję. **Mość i nasilenie działań niepożądanych zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz dawki. Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** zaburzenia w składzie morfologicznym krwi; Reakcje nadwrażliwości: **Zaburzenia układu immunologicznego:** reakcje anafilaktyczne, anafilaktyczne; **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka); **Zaburzenia psychiczne:** dezorientacja, zaburzenia emocjonalne, brak samokontroli, impulsywność, euforia, zaburzenia snu, ujawnienie się wcześniej istniejącej, nie zdiagnozowanej depresji; reakcje paradoksalne - niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki; myśli, próby samobójcze, uzależnienie psychiczne i fizyczne. Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienny. Pacjenci nadużywający alkoholu lub leków są bardziej podatni na rozwinięcie uzależnienia. **Zaburzenia układu nerwowego:** senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku; Niekiedy, tak jak po innych benzodiazepinach, zwłaszcza w dużych dawkach, może pojawić się dyzartria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci; bardzo rzadko drżenie, reakcje pozapiramidowe, śpiączka, **Zaburzenia oka:** zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie); **Zaburzenia serca:** bradykardia, ból w klatce piersiowej; **Zaburzenia naczyniowe:** nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi; **Zaburzenia żołądka i jelit:** nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej; **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferaz, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki; **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** osłabienie mięśni; **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu; **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia libido; **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** ogólne osłabienie, omdlenia; **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY:** Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna, ul. Aleksandra Fleminga 2, 03-176 Warszawa, tel.: +48 22 510 80 01, 22 510 80 02. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Lek wydawany z przepisu lekarza. **NR POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** LORAFEN 1 mg R/1358; LORAFEN 2,5mg R/1359, wydane przez URPLWMIpB. Szczegółowe informacje o leku: 22 510 90 25, www.polfa-tarchomin.com.pl.

1. Puspitasari IM, Sinuraya RK, Rahayu C, Witriani W, Zannah U, Hafifah A, Ningtyas AR, Vildayanti H. Medication Profile and Treatment Cost Estimation Among Outpatients with Schizophrenia, Bipolar Disorder, Depression, and Anxiety Disorders in Indonesia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Mar 26;16:815-828.

LOR/466/27/08/2020

Antyseptyka jamy ustnej

Oral antiseptics

prof. dr hab. Stefan Tyski

Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, Narodowy Instytut Leków

Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

■ **Słowa kluczowe:** mikrobiom jamy ustnej, lekooporność bakterii, antyseptyka jamy ustnej, oktenidyna.

■ **Keywords:** oral microbiome, bacterial drug resistance, oral antiseptics, octenidine.

■ **Abstract:** The population of microorganisms colonizing the oral cavity is very diverse and variable. This microbiome is made up of aerobic and anaerobic bacteria, strains of fungi and viruses, and sometimes also protozoa. Oral tissue surfaces can be colonized by commensal microorganisms, which in some situations can become opportunistic pathogens, as well as defined pathogens. The microbes creating the plaque and occurring in the teeth pockets constitute an extremely diverse and poorly understood microbiome of the oral cavity. Oral infections can be endogenous or exogenous. Viruses are the main cause of throat and tonsil infections. Bacteria cause oral infections much less frequently. However, the Human Oral Microbiome Database collects almost 1000 species of bacteria found in the oral cavity, some pathogenic in nature. The most common in this group is *Streptococcus pyogenes*, causing approx. 90% of bacterial infections. Oral pathogenic bacteria can lead to infections of the respiratory and digestive systems, as well as systemic infections and sepsis. Caries caused by bacteria is a very common disease that destroys teeth. In the treatment of bacterial infections of the oral cavity, especially tonsillitis and pharyngitis, beta-lactam antibiotics are primarily used. A huge contemporary clinical problem create the bacteria resistant to antibiotics used in the treatment of infections. Bacteria are able to create new and diverse resistance mechanisms very quickly. Classic antibiotic therapy may not be effective due to the increasing problem of multi-drug-resistant microorganisms. In such a situation, procedures supporting the classical treatment process, like oral antiseptics, become of great importance. This procedure is carried out with the use of chemical antiseptics possessing antimicrobial activity. These antiseptics may be marketed as medicinal products, biocides, medical devices or cosmetics. They can be distributed as mouthwashes or as tablets for use in the mouth. Appropriate European standards (EN) with the status of a Polish standard (PN) are used to test antimicrobial activity, especially bactericidal and fungicidal, of chemical disinfectants and antiseptics. Oral tablets containing octenidine have recently been introduced to the market. The bactericidal activity of these tablets meets the appropriate requirements of PN-EN and of pharmacopoeias, Ph. Eur and FP.

■ Wprowadzenie

– mikrobiom jamy ustnej

Populacja drobnoustrojów (mikrobiom) kolonizujących jamę ustną jest bardzo zróżnicowana i zmienna. Występuje głównie w postaci biofilmu na miękkiej powierzchni śluzówki lub twardej powierzchni zębów (płytką nazębną) i jest jeszcze słabo poznana. Mikrobiom tworzony jest przez bakterie tlenowe i beztlenowe, szczepy grzybów i wirusów, niekiedy także pierwotniaki. Inny jest skład drobnoustrojów kolonizujących

różne obszary jamy ustnej: wargi, śluzówkę policzków, podniebienia, tylnej ściany gardła, migdałków, języka, dziąseł, a także zęby [1,2]. Skład jakościowy obecnych gatunków drobnoustrojów oraz ilościowy – liczby komórek na powierzchni 1 cm², jak i liczby szczepów danego gatunku ulegają nieustannym zmianom z powodu wieku (zęby mleczne lub stałe, implanty i protezy stomatologiczne), stanu fizjologicznego, rodzaju wytwarzanej śliny, pojawiających się chorób, a także rodzaju przyjmowanego

pożywienia, jego kwasowości, zawartości węglowodanów, panujących warunków tlenowych i beztlenowych (kieszonki zębowe). Produkty przemiany materii, enzymy i toksyny zewnątrzkomórkowe modyfikują właściwości fizjologiczne jamy ustnej. Produkty rozpadu drobnoustrojów zmieniają warunki środowiskowe i mogą być pozyskiwane przez namnażające się drobnoustroje jako materiał budulcowy i odżywczy. Kolonizacja powierzchni tkanek jamy ustnej może być krótkotrwała, okresowa lub długoterminowa, może zmieniać się w zależności od pór roku lub stosowania używek – alkoholu, palenia tytoniu itp. [2,3]. Zmiany zachodzące w tym obszarze są różnorodne i dynamiczne. Dużą grupę mikrobiomu można zaliczyć do organizmów zdolnych do życia, lecz nierosnących na dostępnych podłożach hodowlanych (*viable but uncultivable*). Aktywność metaboliczna takich drobnoustrojów może być wykrywana odpowiednimi testami, natomiast po posianiu materiału na pożywki namnażające, nie obserwuje się pojawienia kolonii na płytkach agarowych i zmętnienia podłoża płynnych.

Powierzchnie tkanek jamy ustnej mogą kolonizować drobnoustroje komensalne, które w pewnych sytuacjach mogą stać się patogenami oportunistycznymi, jak również zdefiniowane patogeny. Drobnoustroje tworzące płytkę nazębną i występujące w kieszonkach zębowych stanowią niezwykle zróżnicowany i słabo poznany mikrobiom jamy ustnej [4,5].

■ Zakażenia jamy ustnej

Zakażenia jamy ustnej zalicza się do zakażeń górnych dróg oddechowych i mogą one mieć charakter endogenny – zakażenia wywołane przez drobnoustroje komensalne (częste zakażenia okołozębowe lub okołowszczepowe) lub egzogenne, powodowane przez drobnoustroje, które dostaną się do jamy ustnej z zewnątrz [6]. Mogą występować przede wszystkim ostre lub nawracające zapalenia gardła i migdałków podniebiennych (np. angina), a także zakażenia

stomatologiczne. Do egzogennych zakażeń jamy ustnej dochodzi najczęściej drogą kropelkową. Krople wydzieliny górnych dróg oddechowych i aerozol zawierający cząstki śliny, powstające podczas kasłania, kichania lub mówienia osoby chorej, mogą powodować zakażenia drugiej osoby. Do zakażenia może dojść również na drodze bliskich kontaktów pomiędzy osobami, a także poprzez ręce, gdy nie są zachowane podstawowe zasady higieny (mycie, dezynfekcja rąk). Spożycie żywności i napojów skażonych potencjalnie chorobotwórczymi drobnoustrojami również może doprowadzić do rozwoju zakażeń w obrębie jamy ustnej. Zakażenia mogą być wywoływane przez szczepy jednego gatunku drobnoustroju, jak również mogą występować zakażenia wielogatunkowe oraz zakażenia mieszane, np. wirusowo-bakteryjne lub bakteryjno-grzybicze [2,3].

Wirusy stanowią główną (85-95%) przyczynę zakażeń gardła i migdałków podniebiennych. Najczęściej wywołują je: rinowirusy, adenowirusy, wirusy grypy i paragrypy, koronawirusy (w tym wirusy MERS, SARS), enterowirusy, wirusy Coxackie, RSV, EBV, HSV i CMV [6].

Bakterie powodują zakażenia jamy ustnej znacznie rzadziej. Baza *Human Oral Microbiome Database* liczy ponad 770 gatunków bakterii występujących w jamie ustnej [7]. Do najczęstszych patogenów w tej grupie należą szczepy: *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce grupy A) – ok. 90% zakażeń bakteryjnych, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, rzadziej paciorkowce grup C i G, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus* i gronkowce koagulazoujemne oraz bakterie beztlenowe z rodzajów: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Peptostreptococcus*, *Leptotrichia*, *Treponema*. Patogeny beztlenowe stanowią istotny czynnik etiologiczny zakażeń okołozębowych i okołowszczepowych [4,5]. Pałeczki Gram-ujemne z rzędu *Enterobactera-*

les czy pałeczki niefermentujące (z wyjątkiem *Pseudomonas aeruginosa*) są rzadkimi czynnikami etiologicznymi zakażeń jamy ustnej.

Próchnica jest bardzo częstą chorobą niszczącą zęby. Paciorkowce jamy ustnej z grup *anginosus*, *salivarius*, *mitis* i *mutans* stanowią główny mikrobiom płytki nazębnej, który jest bardzo zróżnicowany [4].

Bakterie chorobotwórcze jamy ustnej mogą doprowadzić do zakażeń układu oddechowego, pokarmowego, a także zakażeń uogólnionych i sepsy.

Grzyby drożdżopodobne z rodzajów *Candida* i *Saccharomyces* są najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych jamy ustnej występujących zwłaszcza u chorych z obniżoną odpornością, np. u chorych z cukrzycą, nowotworami, AIDS, lub po przewlekłej antybiotykoterapii.

■ Leczenie klasyczne – antybiotykoterapia

W leczeniu bakteryjnych zakażeń jamy ustnej, a zwłaszcza zapalenia migdałków podniebnych i zapalenia gardła, stosowane są przede wszystkim antybiotyki beta-laktamowe: penicylina, amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, a w przypadku uczulenia na penicyliny można podać cefalosporyny I i II generacji, cefaleksynę, cefamandol, cefadrok syl, cefradynę, cefaklor, cefuroksym, a także makrolidy: azytromycynę czy klarytromycynę. W przypadku zakażenia zębów stosowane są głównie linkozamidy: linkomycyna i klindamycyna oraz amoksycylina z kwasem klawulanowym lub ewentualnie sama amoksycylina. Natomiast bakterie mikrobiomu beztlenowego eradykowane są za pomocą nitroimidazoli: metronidazolu lub tynidazolu [8].

Terapia antybiotykowa zazwyczaj ma charakter empiryczny, rzadko opiera się na izolacji drobnoustroju patogennego i wykonanym profilu lekowrażliwości.

Oporność na antybiotyki

Ogromny współczesny problem kliniczny stanowią szczepy bakterii opornych na antybio-

tyki stosowane w terapii zakażeń jamy ustnej [9,10]. Biorąc pod uwagę różnorodność gatunkową mikrobiomu jamy ustnej, dominującą rolę odgrywają chorobotwórcze bakterie Gram-dodatnie oraz bakterie beztlenowe.

Powszechnie spotykana jest oporność na metycylinę i inne antybiotyki beta-laktamowe, w tym cefalosporyny u gronkowców, zarówno szczepów *S. aureus*, jak i gronkowców koagulazo-ujemnych. Oporność ta ma charakter receptorowy i związana jest z budową białek wiążących penicylinę (*Penicillin Binding Proteins*, PBPs), czyli punktu docelowego działania antybiotyków beta-laktamowych. Szczepy gronkowców metycylinyopornych nabyły zdolność wytwarzania nowych dodatkowych białek, tzw. PBP 2a charakteryzujących się obniżonym powinowactwem do beta-laktamów. Może również dojść do modyfikacji białek PBP występujących u danego gatunku, np. ma to miejsce u szczepów *H. influenzae* i paciorkowców, zwłaszcza pneumokoków. Natomiast najbardziej chorobotwórcze paciorkowce gatunku *S. pyogenes* są wrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe. Również modyfikacja białek PBP u bakterii beztlenowych z rodzaju *Bacteroides* może zmniejszać wrażliwość na beta-laktamy.

Drugi niezwykle istotny mechanizm oporności na beta-laktamy to wytwarzanie beta-laktamaz – enzymów rozkładających pierścień beta-laktamowy. Mechanizm ten ma największe znaczenie w oporności pałeczek Gram-ujemnych. W jamie ustnej można spotkać szczepy *P. aeruginosa* oraz beztlenowe pałeczki Gram-ujemne, przede wszystkim z rodzajów: *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella* i *Fusobacterium* wytwarzające beta-laktamazy [9].

Istnieje ogromna różnorodność beta-laktamaz wytwarzanych przez bakterie, przede wszystkim Gram-ujemne. Bakterie Gram-dodatnie wytwarzają jedynie enzymy o dosyć wąskim zakresie substratowym, tj. penicylinazy (nadające szczepom oporność na grupę penicylin) czy cefalospo-

rynazy (szczoney odporne na cefalosporyny). Natomiast u pałeczek Gram-ujemnych powszechnie jest wytwarzanie przez dany szczep enzymów z więcej niż jednej grupy beta-laktamaz i dodatkowo są wśród nich enzymy o szerokim lub rozszerzonym spektrum substratowym, czyli nadające szczepom oporność jednocześnie na różne grupy antybiotyków beta-laktamowych. Do najistotniejszych enzymów z punktu widzenia problemów terapeutycznych należą beta-laktamazy:

- beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL), zdolne do hydrolizy penicylin, cefalosporyn (z wyjątkiem cefamycyn) i monobaktamów. Są one podatne na działanie inhibitorów beta-laktamaz serynowych (kwasu klawulanowego, sulbaktamu, tazobaktamu oraz awibaktamu);
- cefalosporynazy typu AmpC zarówno kodowane przez geny chromosomalne, ale także od niedawna przez geny zlokalizowane w plazmidach – zdolne do hydrolizy penicylin, cefalosporyn (I-III generacji) i monobaktamów; nie są one podatne na działanie inhibitorów beta-laktamaz serynowych;
- beta-laktamazy typu ESAC (*extended-spectrum AmpC beta-lactamases*) – zakres substratowy jak AmpC, a dodatkowo są zdolne do hydrolizy IV generacji cefalosporyn, np. cefepimu;
- karbapenemazy:
 - metalo-beta-laktamazy (MBL) odporne na penicyliny (w tym w zestawieniu z inhibitorami beta-laktamaz), cefalosporyny i karbapenemy. Szczepy wytwarzające MBL wrażliwe są na aztreonam;
 - karbapenemazy serynowe typu KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemases*) hydrolizują karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny i monobaktamy. Aktywność tych enzymów jest słabo hamowana przez starsze inhibitory beta-laktamaz (tj. kwas klawulanowy), a jest natomiast podatna na działanie przedstawicieli nowych grup inhibitorów, tj. awibaktam

i waborbaktam. Szczepy KPC-dodatknie są wrażliwe jedynie na kolistynę, tygocyklinę (glicylcyklina), ceftazydim-awibaktam, gentamycynę i niekiedy na amikacynę;

- beta-laktamazy typu CHDL (*carbapenem-hydrolysing class D beta-lactamases*) występujące powszechnie u szczepów *Acinetobacter baumannii*. Enzymy te zazwyczaj wykazują słabą aktywność wobec karbapenemów, jak i cefalosporyn III i IV generacji. Jednakże nabycie sekwencji insercyjnej w regionie promotorowym powoduje, iż szczepy stają się odporne na karbapenemy i penicyliny [10].

Ponadto oporność bakterii Gram-ujemnych na antybiotyki beta-laktamowe może mieć również charakter transportowy – trudności związane z pokonaniem bariery błony zewnętrznej lub zmniejszenie liczby kanałów porynowych powodują obniżenie zdolności penetracji beta-laktamów do komórki. Antybiotyki te mogą być również aktywnie usuwane z komórki za pomocą pomp błonowych (tzw. zjawisko *efflux*). Szczepy beztlenowych ziarenkowców Gram-dodatnich są wrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe.

Alternatywną opcją terapeutyczną są makrolidy. Oporność bakterii Gram-dodatnich (paciorkowców, gronkowców) oraz beztlenowców na tę grupę antybiotyków spowodowana jest najczęściej syntezą metylazy, co nadaje szczepom oporność krzyżową na makrolidy, linkozamidy i streptograminy typu B, tzw. fenotyp MLS_B. U szczepów tych występują geny *erm* (*erythromycin resistance methylase*), kodujące metylazy powodujące zmiany w strukturze miejsca wiązania antybiotyku do podjednostki 50S rybosomu przez dimetylację – przyłączenie do adeniny dwóch rodników metylowych.

Niektóre szczepy bakteryjne mogą wytwarzać enzymy zmieniające strukturę makrolidów, takie jak esteraza, fosfotransferaza, czy glikozylotransferaza makrolidów. Możliwe jest również aktywne wypompowywanie makrolidów z komórki (mechanizm *efflux*). Punktowa

Octeangin - lek o szerokim spektrum działania

Octeangin wyróżnia się na rynku:



LEK
NA GARDŁO



LEK
NA RECEPTĘ



SZEROKIE SPEKTRUM
DZIAŁANIA

Zwalcza bakterie, wirusy, grzyby,
gronkowca złocistego MRSA



JEDYNA OKTENIDYNA
NA RYNKU

w formie tabletek
do ssania



LEK OBJĘTY
PATENTEM

Spełnia wymogi Normy Europejskiej PN - EN 1040 oraz wykazuje aktywność bakteriobójczą wymaganą w monografii European Pharmacopoeia 5.1.11

Jest najczęściej rekomendowany przez lekarzy
jako rozwiązanie na ból gardła*



Dawkowanie:

Do 6 tabletek na dobę przez maksymalnie 4 dni.
Dostępny dla dorosłych i dzieci od 12. roku życia.

*Badanie rekomendacji lekarzy leków na ból gardła IQVIA 12. 2019.

Nazwa: Octeangin. **Skład:** Każda pastylka twarda zawiera 2,6 mg dichlorowodoru oktenidyny (Octenidinum dihydrochloridum). Substancje pomocnicze, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego: Każda pastylka twarda zawiera 2,57 g izomaltu. Postać farmaceutyczna: pastylki twarde. **Wskazanie:** Krótkotrwałe uzupełniające leczenie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła z typowymi objawami, takimi jak ból, zaczerwienienie i obrzęk. Octeangin jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. **Dawkowanie:** Dorosli i młodzież w wieku od 12 lat - jedną pastylkę twardą powoli rozpuścić w jamie ustnej co 2-3 godziny. Maksymalna dawka wynosi 6 pastylek twardych na dobę. Sposób podawania: na błonę śluzową jamy ustnej. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: Jeśli objawy utrzymują się przez ponad 4 dni zaleca się ponowną diagnostykę i ocenę leczenia. Wyłącznie do stosowania krótkotrwałego. Octeangin zawiera w pastylce twardej 2,57 g izomaltu (E 953) jako substytut cukru. Wartość energetyczna izomaltu to 2,3 kcal/g. Izomalt może działać lekko przeczyszczająco. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane:** Zaburzenia układu immunologicznego. Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): reakcje alergiczne. Zaburzenia żołądka i jelit Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i żołądka, takie jak zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, niestrawność, nudności lub ból brzucha. **Podmiot odpowiedzialny:** MCM Klosterfrau Healthcare sp. z o.o., ul. Hrubieszowska 2, 01-209 Warszawa, Polska. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez URPL nr: 24919. Kategoria dostępności: Rp – Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 1.02.2019 r.

mutacja chromosomowa może doprowadzić do zmiany białka wiążącego makrolid w podjednostce 50S rybosomu. Naturalna oporność na makrolidy u pałeczek Gram-ujemnych związana jest z utrudnioną penetracją dużej cząsteczki antybiotyku przez błonę zewnętrzną.

Drugą opcją terapeutyczną w przypadku uczulenia chorego na beta-laktamy są linkozamidy, przede wszystkim klindamycyna. Najczęściej spotykaną opornością jest typu MLS, przedstawiona powyżej. Mniejsze znaczenie w oporności na linkozamidy ma inaktywacja tych związków przez enzym – nukleotydylotransferazę. Naturalna oporność pałeczek Gram-ujemnych na linkozamidy spowodowana jest obecnością i budową błony zewnętrznej.

Nitroimidazole, metronidazol i tynidazol stosowane są w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie beztlenowe i pierwotniaki. W zakażeniach w obrębie jamy ustnej, zwłaszcza w kieszonkach zębowych, można spotkać różnorodny mikrobiom beztlenowy. Część szczepów może posiadać mechanizmy oporności polegające na obecności genów *nim* kodujących syntezę reduktaz nitroimidazolu. Enzymy te powodują przekształcenie 4- lub 5-nitroimidazolu w 4- lub 5-aminoimidazol, unikając tworzenia toksycznych dla drobnoustrojów rodników nitrozowych zapewniających aktywność biologiczną [9,10].

■ Leczenie wspomagające

Postępowanie mechaniczne

Klasyczna antybiotykoterapia w przypadku zakażeń jamy ustnej może być mało skuteczna ze względu na narastający problem drobnoustrojów wielolekoopornych. Liczba takich szczepów, MDR (*multidrug resistant*) rośnie lawinowo, pojawiają się szczepy bakterii opornych na wszystkie antybiotyki i chemioterapeutyki dostępne w terapii. W takiej sytuacji niebagatelne znaczenia nabiera postępowanie wspomagające klasyczny proces leczniczy. Do takich działań należy antyseptyka jamy ustnej oraz m.in. mechaniczne usuwanie płytek nazębnych.

W postępowaniu tym nagromadzone w postaci biofilmu drobnoustroje zostają w dużej mierze usunięte i tym samym zmniejsza się poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego na powierzchni zębów, co ułatwia dotarcie środków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej do pozostałych patogenów.

Antyseptyka jamy ustnej

Postępowanie to prowadzone jest przy zastosowaniu chemicznych środków antyseptycznych, o aktywności przeciwdrobnoustrojowej [11]. Preparaty takie stosowane na żywe tkanki nie mogą powodować uszkodzenia skóry, nabłonka jamy ustnej i zębów. Natomiast uszkodzając osłony komórkowe bakterii i grzybów, a następnie wnikając do ich komórek, antyseptyki w sposób niespecyficzny niszczą białka, struktury komórkowe i szlaki metaboliczne, doprowadzając drobnoustroje do śmierci. Część preparatów antyseptycznych może działać również wirusobójczo.

Środki antyseptyczne w jamie ustnej mogą być stosowane do leczenia stanów zapalnych oraz zakażeń jamy ustnej i gardła, w profilaktyce (próchnica, zabiegi dentystryczne), w celach higienicznych – utrzymanie w czystości i pielęgnacji (zębów) oraz do pozbycia się nieprzyjemnego zapachu lub smaku.

Badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej antyseptyków

Antyseptyki do dezynfekcji jamy ustnej mogą być dopuszczane do obrotu jako produkty lecznicze, produkty biobójcze, wyroby medyczne lub kosmetyki. Mogą występować w postaci płynów do płukania jamy ustnej lub tabletek do stosowania w jamie ustnej (tabletki do ssania).

Do badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej, przede wszystkim bakteriobójczej i grzybobójczej, chemicznych środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych stosuje się odpowiednie normy europejskie (EN), mające status normy polskiej (PN). Opracowano testy

zawiesinowe (faza 1), określające podstawową aktywność przeciwdrobnoustrojową oraz testy fazy 2, w której symuluje się warunki panujące w środowisku stosowania środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych poprzez zastosowania odpowiedniego obciążenia organicznego (roztwór albuminy i ewentualnie zawiesinę krwinek czerwonych). Badania fazy 2 etapu 1 prowadzone są metodą zawiesinową, natomiast badania fazy 2 etapu 2 wykonuje się z użyciem nośników, na które nakłada się zawiesinę drobnoustroju i po jej wysuszeniu poddaje działaniu środka dezynfekcyjnego lub antyseptycznego.

Wymagania określone w normach PN-EN nie muszą być przestrzegane przez wytwórców produktów leczniczych, których obowiązują wymagania farmakopealne. W ostatnich edycjach Farmakopei Europejskiej oraz Farmakopei Polskiej zamieszczono specjalną monografię nr 5.1.11. „Oznaczanie aktywności bakteriobójczej, grzybobójczej lub bójczej wobec grzybów drożdżopodobnych antyseptycznych produktów leczniczych”, mającą zastosowanie do antyseptyków – produktów leczniczych [12].

Za produkt spełniający wymagania normatywne (PN-EN oraz FP) uważa się taki preparat, który w określonych warunkach doświadczalnych i po zdefiniowanym czasie (zwykle 5-15 min bakterie, 15 min grzyby) powoduje redukcję liczby komórek bakterii o co najmniej $5 \log_{10}$ – aktywność bakteriobójcza, redukcję liczby komórek grzybów (*Candida albicans* i *Aspergillus brasiliensis*) o co najmniej $4 \log_{10}$ lub redukcję liczby komórek grzybów drożdżopodobnych (*C. albicans*) o co najmniej $4 \log_{10}$.

W dostępnej normie PN-EN ISO 16408:20016-1 „Stomatologia - Produkty do higieny jamy ustnej - Płyny do płukania” określono fizyczne i chemiczne wymagania dla tych płynów, w tym pH, stężenie fluorków, zawartość metali ciężkich, czystość mikrobiologiczną (100 cfu/g), trwałość, zgodność z tkankami jamy ustnej, brak węglowodanów łatwo psujących się. Jednakże

w normie nie ma podanych żadnych wymagań dotyczących aktywności przeciwdrobnoustrojowej [13].

W Narodowym Instytucie Leków w Warszawie od kilku lat przeprowadzone są badania skuteczności bakteriobójczej preparatów w postaci płynnej (n=27) [14] oraz stałej, tabletek (n=16) stosowanych do dezynfekcji jamy ustnej [15], oparte na normie PN-EN 1040 „Ilościowa zawiesinowa metoda określania podstawowego działania bakteriobójczego chemicznych środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych - Metoda badania i wymagania (faza 1)” [16], stosując przewidziane przez normę szczepy testowe: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 i *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 oraz dodatkowe szczepy: *Escherichia coli* NCTC 10538 i *Enterococcus hirae* ATCC 10541, rekomendowane do stosowania w innych normach PN-EN przewidzianych do badania aktywności przeciwbakteryjnej środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych. Ponadto w przypadku tabletek do stosowania w jamie ustnej badania rozszerzono o ocenę aktywności przeciwko paciorkowcom, stosując 4 szczepy *Streptococcus* sp. izolowane z wymazów z języka od osób zdrowych. Szczepy paciorkowców jamy ustnej stanowią dominującą populację mikrobiomu bakteryjnego odpowiedzialnego za powstawanie płytki nazębnej oraz próchnicę zębów. Uzyskane wyniki badań zestawiono w tabeli 1.

Podczas badań czterech preparatów roślinnych o deklarowanej aktywności przeciwdrobnoustrojowej, zarejestrowanych jako produkty lecznicze, okazało się, że trzy produkty w zalecanych przez wytwórców stężeniach nie wykazywały działania przeciwbakteryjnego wymaganego przez normę PN-EN 1040 [14]. Wskazane byłoby przeprowadzenie badań według nowej monografii farmakopealnej opracowanej dla oceny aktywności przeciwdrobnoustrojowej produktów leczniczych i tak ustalić stężenia preparatów, aby spełnione zostały wymagania monografii [12].

Tabela 1. Badanie aktywności przeciwbakteryjnej preparatów antyseptycznych dostępnych na rynku w Polsce, w stosunku do 4 szczepów – redukcja liczby komórek bakterii co najmniej o $5 \log_{10}$ [14,15].

Badane preparaty antyseptyczne	Liczba badanych preparatów	Czas kontaktu preparatu z drobnoustrojami w temp.	Liczba preparatów niespełniających wymagania normy PN-EN 1040	Liczba preparatów spełniających wymagania normy PN-EN 1040 przy zastosowaniu	
				1-3 szczepów	wszystkich 4 szczepów
Preparaty płynne roślinne	4	5 min, 30°C,*	3	0	1
Inne preparaty płynne	23	5 min, 30°C,*	4	8	11
Tabletki do stosowania w jamie ustnej	16	15 min, 30°C,*	8	6	2
		60 min, 30°C *	6	6	4
		5 min, 36°C,**	7	3	6
		15 min, 36°C,**	3	4	9

Stosowano szczepy:

* *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 15442, *E. coli* NCTC 10538, *E. hirae* ATCC 10541;

** paciorkowców izolowanych z jamy ustnej: *Streptococcus sanguinis*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*.

Tylko niektóre pozostałe badane preparaty do płukania jamy ustnej, jak również produkty lecznicze w postaci tabletek do ssania, o deklarowanej przez wytwórców skuteczności przeciwbakteryjnej, wykazywały wymaganą przez normę PN-EN 1040 aktywność wobec badanych szczepów [16]. Zwłaszcza duża jest liczba preparatów w postaci tabletek do stosowania w jamie ustnej, które nie powodują, zgodnie z normą, redukcji liczby bakterii czterech badanych szczepów standardowych, nawet po przedłużeniu czasu kontaktu z 15 min do 1 godziny (najdłuższy czas przewidziany przez normy związane z badaniem aktywności przeciwdrobnoustrojowej preparatów antyseptycznych i dezynfekcyjnych). Zastosowane w badaniach szczepy kliniczne paciorkowców jamy ustnej okazały się bardziej wrażliwe na środki antyseptyczne niż szczepy standardowe, a ponadto podniesienie temperatury badania aktywności preparatów z 30°C do 36°C spowodowało istotne zwiększenie liczby

produktów spełniających wymagania normatywne dotyczące redukcji liczby bakterii o co najmniej wartości $5 \log_{10}$ wskazujące na ich skuteczność bakteriobójczą. Wydaje się istotne, by materiały informacyjne dotyczące produktów antyseptycznych zostały skorygowane przez wytwórców tak, aby zawarta informacja o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwwgrzybiczym była zgodna z rzeczywistością.

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa antyseptycznych produktów leczniczych wprowadzanych do obrotu oraz znajdujących się na rynku powinna być badana zgodnie z nową monografią farmakopealną nr 5.1.11 i tylko produkty spełniające wymagania tej monografii powinny być dostępne na rynku [12].

Substancje czynne stosowane w antyseptykach jamy ustnej

Do substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w preparatach antyseptycznych do dezynfekcji jamy ustnej należy chlorheksydyna.

Octeangin - lek o szerokim spektrum działania

Octeangin wyróżnia się na rynku:



LEK
NA GARDŁO



LEK
NA RECEPTĘ



SZEROKIE SPEKTRUM
DZIAŁANIA

Zwalcza bakterie, wirusy, grzyby,
gronkowca złocistego MRSA



JEDYNA OKTENIDYNA
NA RYNKU

w formie tabletek
do ssania



LEK OBJĘTY
PATENTEM

Spełnia wymogi Normy Europejskiej PN - EN 1040 oraz wykazuje aktywność bakteriobójczą wymaganą w monografii European Pharmacopoeia 5.111

Ocena aktywności bakteriobójczej produktów leczniczych Stopień redukcji liczby bakterii przez preparaty - cfu/ml (1log₁₀)

	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. hirae</i>		<i>E. coli</i>	
	15 min.	60 min.	15 min.	60 min.	15 min.	60 min.	15 min.	60 min.
Chlorchinaldin	0,1	0,1	0,0	0,8	0,1	0,2	0,0	0,1
Faringosept	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0
Halset	0,5	2,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,4
Menthosept	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0
Gargarin	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Cholinex	1,6	> 5,0	4,3	> 5,0	0,2	0,6	3,9	> 5,0
Cholispet	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	3,7	> 5,0	> 5,0	> 5,0
Propolki	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	1,9	> 5,0
Sebidin	4,2	> 5,0	> 5,0	> 5,0	0,0	0,7	1,0	1,9
Sebidin Plus	1,7	4,68	0,4	4,65	0,7	2,5	0,4	2,2
Septotele D	4,5	> 5,0	0,1	0,1	> 5,0	> 5,0	1,8	1,8
Septotele Plus	1,8	3,5	0,0	0,7	3,8	> 5,0	3,4	4,3
Strepsils truskawkowy bez cukru	4,6	4,68	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
Tantum Verde P (tabletki)	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	2,7	4,72	> 5,0	> 5,0
neo-angin	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
Orofar	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
neo-angin N	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
Tantum Verde (płyn)	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
Octeangin	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0

*Badanie rekomendacji lekarzy leków na ból gardła IQVIA 12. 2019.

Nazwa: Octeangin. Skład: Każda pastylka twarda zawiera 2,6 mg dichlorowodoru oktenidyny (Octenidinum dihydrochloridum). Substancje pomocnicze, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego: Każda pastylka twarda zawiera 2,57 g izomaltu. Postać farmaceutyczna: pastylki twarde. **Wskazanie:** Krótkotrwałe uzupełniające leczenie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła z typowymi objawami, takimi jak ból, zaczerwienienie i obrzęk. Octeangin jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. **Dawkowanie:** Dorosli i młodzież w wieku od 12 lat - jedną pastylkę twardą powoli rozpuścić w jamie ustnej co 2-3 godziny. Maksymalna dawka wynosi 6 pastylek twardych na dobę. Sposób podawania: na błonę śluzową jamy ustnej. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: Jeśli objawy utrzymują się przez ponad 4 dni zaleca się ponowną diagnostykę i ocenę leczenia. Wyłącznie do stosowania krótkotrwałego. Octeangin zawiera w pastylce twardej 2,57 g izomaltu (E 953) jako substytut cukru. Wartość energetyczna izomaltu to 2,3 kcal/g. Izomalt może działać lekko przeczyszczająco. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane:** Zaburzenia układu immunologicznego. Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): reakcje alergiczne. Zaburzenia żołądka i jelit Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i żołądka, takie jak zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, niestrawność, nudności lub ból brzucha. **Podmiot odpowiedzialny:** MCM Klosterfrau Healthcare sp. z o.o., ul. Hrubieszowska 2, 01-209 Warszawa, Polska. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez URPL nr: 24919. Kategoria dostępności: Rp – Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 1.02.2019 r.

W stężeniach 0,1%-0,2% stosowana jest w postaci płynu, żelu, aerozolu do jamy ustnej, w stężeniu 1% w preparatach w postaci lakieru, natomiast tabletki z chlorheksydyną zwykle zawierają 5 mg tego związku w 1 tabletkie. Ponadto chlorheksydyna może być zawarta w antybakteryjnych pastach do zębów. Związek jest skuteczny wobec bakterii tlenowych i beztlenowych, grzybów drożdżopodobnych i dermatofitów, a także wirusów otoczkowych, lipofilnych [17,18].

Innym związkiem zawierającym chlor w cząsteczce w preparatach antyseptycznych jest chlorochinaldon. Tabletki do ssania zawierające 2 mg chlorochinaldonu w tabletkie od lat są stosowane w antyseptyce jamy ustnej.

Ponadto związki o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, takie jak kwas benzoesowy, benzoesan sodu, parabeny: estry metylowy i etylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego, znajdujące zastosowanie jako konserwanty żywności i produktów leczniczych, również mogą znajdować się w preparatach antyseptycznych stosowanych w jamie ustnej.

Także inne związki chemiczne, jak tetraboran sodu, rytiometan, heksylorazorcynol lub związki heksamidyny, mogą być obecne jako substancje przeciwdrobnoustrojowe w niektórych preparatach do antyseptyki jamy ustnej.

Triklosan w postaci roztworów 0,05-3% stosowany był szeroko jako związek przeciwdrobnoustrojowy w szeregu preparatach do utrzymania higieny ciała, w tym jamy ustnej (płyny, pasty do zębów, mydła itd.). Jednakże w 2017 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wprowadziła zakaz stosowania triklosanu w mydłach antyseptycznych i aktualnie jest on zastępowany również w innych produktach kosmetycznych alternatywnymi związkami przeciwdrobnoustrojowymi [19].

Niektóre preparaty do antyseptyki jamy ustnej mogą zawierać etanol zwykle w stężeniu ok. 30%, a także niektóre olejki roślinne (np. z szałwii, mięty, tymianku). Olejki te oprócz zapewnienia odpowiedniego smaku i zapachu również

posiadają pewną aktywność przeciwdrobnoustrojową [20].

Oktenidyna (dichlorowodorek oktenidyny) znajduje się w preparatach antyseptycznych obecnych na rynku od ponad 30 lat. Jest to kationowy surfaktant, stosowany alternatywnie do chlorheksydyny, triklosanu, jodu z poliwinylpirolidonem [21]. W preparatach dezynfekcyjnych oktenidyna może być stosowana samodzielnie (0,1-0,2%) lub w zestawieniu z fenoksyetanołem.

Oktenidyna posiada szereg korzystnych właściwości przeciwdrobnoustrojowych, w tym szerokie spektrum aktywności biobójczej, działa na bakterie, grzyby, wirusy. Charakteryzuje się przedłużoną aktywnością przeciwdrobnoustrojową, skutecznie zwalcza drobnoustroje tworzące biofilm, ponadto nie indukuje oporności drobnoustrojów na oktenidynę. Związek ten wykazuje bardzo wysoką tolerancję dla skóry, błon śluzowych i tkanek, a także ma bardzo niskie właściwości alergizujące [22].

Na rynku znajduje się wiele preparatów zawierających oktenidynę do antyseptyki skóry, błon śluzowych i ran, w różnych postaciach farmaceutycznych: płyn, krem i płyn do irygacji ran, żel, emulsja myjąca, saszetki z preparatem do mycia skóry, spray do pielęgnacji skóry.

W 2019 r. wprowadzono na rynek produkt leczniczy – tabletki twarde do stosowania w jamie ustnej. Jest to pierwszy produkt w tej postaci, zawierający 2,6 mg dichlorowodoru oktenidyny w tabletkie. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego jest on wskazany do stosowania w krótkotrwałym uzupełniającym leczeniu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła z typowymi objawami, takimi jak ból, zaczerwienienie, obrzęk u osób dorosłych i młodzieży od lat 12.

W Narodowym Instytucie Leków wykonano badania aktywności bakteriobójczej tabletek zawierających oktenidynę w tym samym układzie doświadczalnym, w jakim były badane tabletki zawierające inne substancje czynne (tabela 1) według normy PN-EN 1040 [16].

Okazało się, że wartość logarytmu redukcji komórek czterech badanych szczepów: *S. aureus* ATCC 6538 i *P. aeruginosa* ATCC 15442, *E. coli* NCTC 10538, *E. hirae* ATCC 10541, wynosiła powyżej $5 \log_{10}$ po 15-minutowym kontakcie bakterii z preparatem (1 tabletką zawieszoną w 5 ml wody) w temperaturze 20°C. Tym samym wymagania normy dotyczące aktywności bakteriobójczej zostały spełnione.

Ponadto po raz pierwszy w naszym kraju wykonano zgodnie z nową monografią farmakopealną badania aktywności bójczej wobec 4 szczepów bakterii oraz wobec szczepu *C. albicans* ATCC 10231 (przedstawiciel grzybów drożdżopodobnych) [12]. Uzyskane wyniki wykazały, że również w warunkach doświadczalnych określonych przez farmakopeę, czas kontaktu 15 min, w temp. 33°C, mieszanina reakcyjna zawierała obciążenie organiczne (3 g albuminy/l), uzyskano wartość logarytmu redukcji komórek czterech badanych szczepów: *S. aureus* ATCC 6538 i *P. aeruginosa* ATCC 15442, *E. coli* NCTC 10538, *E. hirae* ATCC 10541, powyżej $5,1 \log_{10}$. Redukcja liczby komórek szczepu *C. albicans* wynosiła powyżej wartości $4,2 \log_{10}$. Tym samym badany preparat spełniał wymagania monografii farmakopealnej w zakresie aktywności bakteriobójczej oraz bójczej wobec grzybów drożdżopodobnych.

Ponadto badania aktywności bójczej wobec otoczkowych szczepów: wirusa krowianki (*Vaccinia Virus* szczep Elstree, ds DNA) oraz wirusa powodującego wirusową biegunkę bydła (*Bovine Virus Diarrhea Virus*, BVDV szczep NADL, ss RNA), przeprowadzone w *HygGen Centrum für Hygiene und Medizinische Produktsicherheit* w Schwerin (Niemcy), zgodnie z wytycznymi Instytutu Roberta Kocha (RKI) i Niemieckiego Towarzystwa do Kontroli Zakażeń Wirusowych (DVV) wykazały, że tabletki do ssania zawierające 0,1% oktenidyny powodują redukcję liczby cząstek obu wirusów nieco poniżej $4 \log_{10}$ po 5 minutach kontaktu, tym samym prawie spełniają wymagania normatywne.

■ Podsumowanie

Mikrobiom jamy ustnej stanowi bardzo różnorodne i zmienne środowisko drobnoustrojów, obejmujące również szczepy chorobotwórcze. Zakażenia wirusowe stanowią dominujący problem kliniczny, jednakże zakażenia bakteryjne mogą być szczególnie niebezpieczne dla zdrowia osób chorych. Szybkie wytwarzanie nowych mechanizmów oporności oraz gwałtowne rozprzestrzenianie się bakterii wielolekoopornych stanowi ogromny problem kliniczny dotyczący doboru skutecznej terapii. Stosowanie doustnych chemicznych środków antyseptycznych może być skuteczną opcją wspomagającą klasyczną antybiotykoterapię, a niekiedy przy lekich objawach antyseptyka może być działaniem wystarczającym do pozbycia się drobnoustrojów w jamie ustnej.

Stosowane są różne substancje czynne w preparatach do antyseptyki jamy ustnej. Ostatnio przeprowadzone szerokie badania mikrobiologiczne, zwłaszcza oceny aktywności bakteriobójczej, wykazały, że tabletki z oktenidyną mogą być skutecznym środkiem przeciwdrobnoustrojowym w terapii wspomagającej leczenie zakażeń jamy ustnej o różnej etiologii.

Wybierając preparat antyseptyczny do stosowania w jamie ustnej, należy sprawdzić, czy producent tych preparatów deklaruje w materiałach informacyjnych odpowiednie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej, powołuje się na badania mikrobiologiczne i spełnianie przez preparat odpowiednich norm PN-EN lub monografii farmakopealnej.

Zasadniczo produkty lecznicze poddawane badaniom klinicznym przed rejestracją, których produkcja i jakość serii dopuszczanych do obrotu nadzorowana jest przez inspekcję farmaceutyczną, wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową zgodną z dokumentami normatywnymi. © ®

Autor korespondujący:
Stefan Tyski
s.tyski@nil.gov.pl
Nadesłano: 16-09-2020

Piśmiennictwo:

1. Malinowska M, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Mikrobiom człowieka. *Post Mikrobiol.* 2017;56(1):33-42.
2. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(1):122-128.
3. Willis JR, Gabaldón T. The human oral microbiome in health and disease: from sequences to ecosystems. *Microorganisms.* 2020;8(2):308.
4. Pokrowiecki R, Mielczarek A, Zaręba T, Tyski S. Oral microbiome and peri-implant diseases: where are we now? *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2017;13:1529-42.
5. Pokrowiecki R, Tyski S, Zaleska M. Problematyka zakażeń okołowzrostowych. *Post Mikrobiol.* 2014;53(2):123-134.
6. Giedrys-Kalemba S. Zakażenia układu oddechowego. W *Mikrobiologia Lekarska*. Red. Heczko PB, Wróblewska M, Pietrzyk A. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2014: 699-702.
7. Human Oral Microbiome Database. <http://www.homd.org/>
8. Dzierżanowska D. *Antybiotykoterapia praktyczna*. Wyd. VI. A-medica press. 2018.
9. Skarżyńska M, Zając M, Wasyl D. Antybiotyki i bakterie: mechanizmy działania i strategię oporności. *Post Mikrobiol.* 2020;59(1):49-62.
10. Mayers DL, Sobel JD, Ouellette M, i in. *Antimicrobial drug resistance; clinical and epidemiological aspects*, tom 2, Springer International Publishing AG. 2017.
11. Junka A. Nowoczesne antyseptyki – definicje, obszar zastosowania, mechanizmy działania i oporności. *Forum Zakażeń.* 2010;1(3-4):43-51.
12. *Farmakopea Polska (FP XI, tom 1)*. 5.1.11. Oznaczanie aktywności bakteriobójczej, grzybobójczej lub bójczej wobec grzybów drożdżopodobnych antyseptycznych produktów leczniczych. 2017:765-766.
13. Norma PN-EN ISO 16408:2016-01 *Stomatologia - Produkty do higieny*

ny jamy ustnej - Płyny do płukania. 2016.

14. Tyski S, Bocian E, Mikucka A, Grzybowska W. Antibacterial activity of selected commercial products for mouth rinsing and disinfection, assessed in accordance with PN-EN 1040. *Med Sci Monit.* 2013;19:458-466.
15. Tyski S, Bocian E, Mikucki E, Grzybowska W. Antibacterial activity of selected medicinal products for mouth disinfection in solid form, assessed in accordance with PN-EN 1040. *Acta Pharmaceutica Polonica Drug Research.* 2017;74(4):1255-64.
16. Norma PN-EN 1040:2006. *Chemiczne środki dezynfekcyjne i antyseptyczne - Ilościowa zawiesinowa metoda określania podstawowego działania bakteriobójczego chemicznych środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych - Metoda badania i wymagania (faza 1)*. 2006.
17. Bocian E, Tyski S. Chlorheksydyna – jeden z powszechnie stosowanych antyseptyków – właściwości chemiczne i biologiczne (część I). *Zakażenia.* 2010;2:6-13.
18. Bocian E, Tyski S. Chlorheksydyna – jeden z powszechnie stosowanych antyseptyków – zastosowanie preparatów z chlorheksydyną (część II). *Zakażenia.* 2010;4:7-19.
19. Safety and effectiveness of health care antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. *Federal Register, Rules and Regulations.* 2017; 82(243):60474-503. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2017-12-20/pdf/2017-27317.pdf>
20. Kozłowska M, Laudy AE, Przybył J, i in. Chemical composition and antibacterial activity of some medicinal plants from lamiaceae family. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research.* 2015;72(4):757-767.
21. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties. *J Wound Care.* 2016; 25(3 Supl):S3-S9.
22. Rygalski M. Nowe zastosowanie oktenidyny w leczeniu stanów zapalnych jamy ustnej i gardła. *Gabinet Prywatny.* 2019; 26(03):1-7.

INFORMACJE

Nowe możliwości leczenia raka jelita grubego

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uznał (1 września 2020 r.) za zasadne finansowanie ze środków publicznych cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. W uzasadnieniu wskazano, iż wprowadzenie tej opcji jest korzystne zarówno dla pacjentów, jak i płatnika publicznego. Rekomendacja dotyczy rozszerzenia obecnego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)“.

Już tylko krok dzieli polskich pacjentów od dostępu do szerszych możliwości leczenia paliatywnego tego nowotworu. Leczenie nieoperacyjnego raka jelita grubego opiera się na chemioterapii w ewentualnym skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi. Cetuksymab (przeciwciało monoklonalne anty-EGFR) w skojarzeniu ze sche-

matem chemioterapii FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego przeznaczony jest dla chorych w IV stopniu zaawansowania choroby, bez obecności przerzutów do mózgu. Wnioskowana terapia poszerza panel schematów terapeutycznych dostępnych dla pacjentów w I linii o kombinację z FOLFOX, co pozwala na lepszy dobór terapii do indywidualnych cech chorego.

Powyższy schemat leczenia jest zgodny z rekomendacjami i wytycznymi zarówno polskimi (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), jak i międzynarodowymi (m.in. Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO), Narodowej Sieci Centrów Onkologicznych w USA – National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO).

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce przekracza 18 tys. nowych zachorowań rocznie, co oznacza, że jest on trzecim najczęściej występującym nowotworem. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

Informacja prasowa

Pranobeks inozyny w terapii zakażeń wirusowych dróg oddechowych

Inosine pranobex in the treatment of viral infections of respiratory tract

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa¹, lek. stom. Rokšana Grabowska², mgr farm. Mateusz Pęksa³

¹ Poradnia Lekarza Rodzinnego „COR VITA” w Krakowie

² Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

³ Apteka „Dr. Max” w Zakopanem

■ **Słowa kluczowe:** zakażenia wirusowe, pranobeks inozyny, przeziębienie, opryszczka pospolita.

■ **Streszczenie:** Różne wirusy wywołują infekcje dróg oddechowych u ludzi. Są to schorzenia najczęściej powodujące zgłaszanie się pacjentów po poradę do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz do farmaceutów. W terapii zakażeń górnych dróg oddechowych największe znaczenie ma właściwie prowadzone leczenie objawowe (leki przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwkaszlowe, obkurczające śluzówki nosa), odpoczynek i odpowiednie nawodnienie. Leczenie przyczynowe jest zazwyczaj niemożliwe. W leczeniu infekcji dolnych dróg oddechowych, np. zapalenia płuc, częściej zastosowanie znajduje z kolei leczenie przyczynowe – antybiotykoterapia. Należy podkreślić, że zarówno w przypadku leczenia, jak i zapobiegania niektórym infekcjom wirusowym, postulowane jest włączanie do terapii preparatów immunomodulujących, np. pranobeksu inozyny. Substancja ta reguluje mechanizmy cytotoksyczności limfocytów T oraz komórek NK, funkcjonowanie limfocytów supresorywnych T CD8+ oraz pomocniczych T CD4+, a także zwiększa poziom immunoglobulin IgG.

■ **Keywords:** viral infections, inosine pranobex, common cold, herpes simplex.

■ **Abstract:** Many viruses cause human upper respiratory tract infections. They are the most common conditions that lead patients to seek the advice of primary care physicians and pharmacists. Appropriate symptomatic treatment (antipyretics, analgesics, antitussives, nasal decongestants), rest and adequate hydration are of the greatest importance in the treatment of infections of the upper respiratory tract. In infections of lower respiratory tract, the antibiotics have to be commonly used. It should be emphasized that both in the case of treatment and prevention of some viral infections of the respiratory tract and skin, the beneficial effect of immunomodulating drugs, such as inosine pranobex, is postulated. This substance regulates the mechanisms of cytotoxicity of T lymphocytes and NK cells, the functioning of T CD8+ suppressor and T CD4+ helper lymphocytes, and increases the level of IgG immunoglobulins.

■ Wprowadzenie

Wiele różnych wirusów i bakterii może wywołać infekcje dróg oddechowych u ludzi. Są to schorzenia, które najczęściej powodują zgłaszanie się pacjentów do gabinetów lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), a także po poradę farmaceutyczną do aptek. Do infekcji górnych dróg oddechowych zalicza się zakażenia obejmujące jamy nosowe, zatoki, gardło z jego częściami: nosową, ustną i krtaniową oraz krtań. Mogą zostać zdefiniowane jako samoograniczające się podrażnienia i obrzęki tych dróg, często

z towarzyszącym kaszlem, katarą, bez objawów zapalenia płuc [1-3].

Zapalenia dolnych dróg oddechowych obejmują infekcje tchawicy wraz z rozgałęzieniami oraz płuc. Wirusami, które najczęściej wywołują infekcje górnych dróg oddechowych, są rynowirusy (30-50% infekcji), koronawirusy (10-15%), do których należy nowy koronawirus SARS-CoV-2, wirusy grypy, paragrypy, syncytialne wirusy oddechowe (*Respiratory Syncytial Virus* – RSV), adenowirusy i enterowirusy (np. *Coxsackie*). Oczywiście także bakterie mogą po-

wodować ostre zapalenia gardła lub zatok; te przypadki wymagają jednak nierzadko wdrożenia odpowiedniej antybiotykoterapii [1-3]. Częstymi schorzeniami powodującymi szukanie pomocy lekarskiej i farmaceutycznej są także wirusowe zakażenia skóry i błon śluzowych wywołane patogenami *Herpes simplex* typu 1 lub 2 (HSV-1, HSV-2). Prowadzą one do wystąpienia opryszczki pospolitej [4-6].

Leczenie infekcji górnych dróg oddechowych, w tym przeziębień, obejmuje głównie **leczenie objawowe** – stosowanie leków przeciwgorączkowych, przeciwbólowych (paracetamol, niesterydowe leki przeciwzapalne), przeciwkaszlowych, zmniejszających przekrwienie błony śluzowej nosa. Ważny jest odpoczynek oraz picie dużej ilości płynów podczas gorączki. Postulowane jest także włączanie do terapii **preparatów mających działać immunomodulująco**, szczególnie w przypadku osób z obniżoną odpornością i nawracającymi zakażeniami górnych dróg oddechowych. Jest to m.in. pranobeks inozyny [2,7-10]. W przypadku opryszczki pospolitej również postulowane jest włączanie do terapii jako substancji pomocniczej pranobeksu inozyny; wskazanie to znajduje się w charakterystyce produktów leczniczych zawierających tę substancję [11].

W leczeniu wielu infekcji stosuje się leczenie objawowe, ponieważ terapia przyczynowa jest niedostępna [1-3]. W niniejszym artykule zwrócono uwagę na pranobeks inozyny, opisano jego mechanizm działania, wskazania do stosowania, a także przeciwwskazania.

■ Budowa chemiczna i mechanizm działania pranobeksu inozyny

Pranobeks inozyny jest mieszaniną nukleozydu purynowego, inozyny, z kwasem 4-acetamidobenzoowym i 1-dimetyloamino-2-propanolem, w stosunku molowym 1:3. Inozyna jest prekursorem w biosyntezie adenozy-5'-monofosforanu (AMP) i guanozy-5'-monofosforanu (GMP) [12-14].

Pranobeks inozyny oddziałuje na komórki układu immunologicznego:

- **normalizuje niedostateczne mechanizmy odporności komórkowej** poprzez wywoływanie odpowiedzi limfocytów T pomocniczych (Th1); w efekcie dochodzi do dojrzewania i różnicowania limfocytów T w odpowiednich miejscach organizmu;
- **reguluje cytotoksyczność limfocytów T** (związanych z odpornością komórkową) oraz komórek odpowiedzi nieswoistej – NK (*natural killers* – naturalni zabójcy), funkcjonowanie limfocytów supresorowych T CD8+ oraz pomocniczych T CD4+;
- **zwiększa poziom przeciwciał klasy IgG** oraz **powierzchniowych markerów układu dopełniacza** (*complement*);
- w badaniach poza organizmami żywymi (*in vitro*) **nasila wytwarzanie interleukin IL-1 oraz IL-2 i zwiększa ekspresję receptora IL-2** [12-15].

W badaniach w organizmach żywych (*in vivo*) pranobeks inozyny powodował zwiększenie sprawności procesu translacji w limfocytach oraz hamowanie tworzenia wirusowego RNA. W badaniach laboratoryjnych, *in vitro*, wykazywał działanie hamujące replikację wirusa *Herpes simplex* typu 1. W literaturze podkreślane jest, że określenie mechanizmów hamowania syntezy wirusowego materiału genetycznego oraz efektywność kliniczna leku wymaga przeprowadzenia dalszych, dobrze zaprojektowanych badań [12-21].

■ Wskazania do stosowania pranobeksu inozyny i zasady terapii

Wskazania do stosowania pranobeksu inozyny obejmują:

- **wspomaganie terapii u osób o obniżonej odporności. Leczenie może dotyczyć np. nawracających zapaleń górnych dróg oddechowych.** Omawiana substancja ma właściwości stymulujące odpowiedź immunologiczną organizmu;



Przeciwwirusowa

Immunomodulująca

ISOPRINOSINE® – ponad 35 lat doświadczenia klinicznego w Polsce¹.

ISOPRINOSINE® jest zarejestrowana i sprzedawana w ponad 70 krajach na Świecie².

**Podwójna moc
na infekcje wirusowe**



ISO/20200728/01

ewopharma

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego w Polsce
Ewopharma AG Sp. z o.o.
ul. Leszno 14 01-192 Warszawa
Tel. 22 620 11 71 | info@ewopharma.pl | www.ewopharma.pl

ISOPRINOSINE®
Inosinum pranobexum



Skrócona Informacja o Leku Isoprinosine, 500 mg, tabletki; Isoprinosine, 50 mg/ml, syrop

Skład: Jedna tabletki zawiera 500 mg inozyny pranobeksu, jeden ml syropu zawiera 50 mg inozyny pranobeksu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu, tabletki: mannitol (67 mg), skrobia pszeniczna (śladowe ilości); syrop: 5 ml syropu zawiera 3250 mg sacharozy, 6 mg metylu parahydroksybenzoianu, 1,5 mg propylu parahydroksybenzoianu, 2,19 mg sodu, aromat śliwki mirabelki zawiera etanol. Wskazania do stosowania: Zakażenia skóry i błon śluzowych wywołane wirusami: Herpes simplex typu I lub typu II (opryszczka zwykła) oraz Herpes varicella-zoster (ospa wietrzna, półpasiec), inne zakażenia o etiologii wirusowej (np. podostre stwardniające zapalenie mózgu), wspomagająco u osób o obniżonej odporności. Dawkowanie i sposób podawania: Wyłącznie do podawania doustnego. Tabletki można rozkruszyć i rozpuścić w niewielkiej ilości płynu. Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta oraz zależy od stopnia nasilenia choroby. Dawkę dobową należy podzielić na równe dawki pojedyncze podawane kilka razy na dobę. Czas trwania leczenia wynosi zwykle od 5 do 14 dni, lek należy podawać 1 do 2 dni po ustąpieniu objawów. Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku; tabletki: 50 mg / kg masy ciała, tj. 6 do 8 tabletek na dobę, zwykle 2 tabletki (1 g) podawane 3 do 4 razy na dobę. Syrop: zwykle 3 g (60 ml syropu na dobę), podawane w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Dawka maksymalna wynosi 4 g na dobę. Dzieci w wieku powyżej 1 roku: 50 mg / kg masy ciała / dobę (1 ml na 1 kg masy ciała) w 3 lub 4 równych dawkach. Dawkowanie w podostrym stwardniającym zapaleniu mózgu: w ostrej fazie choroby dawkę można podwyższyć do 100 mg / kg masy ciała / dobę (maksymalnie 4 g na dobę). Leczenie jest stałe, z regularną oceną stanu pacjenta i zachowaniem wymagań dotyczących długotrwałego stosowania. Przeciwwskazania: Produktu Isoprinosine nie należy stosować u pacjentów: z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; u których występuje aktualnie napad dny moczanowej; ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Isoprinosine może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (górną granicę wynosi odpowiednio 8 mg/dl lub 0,42 mmol/l), zwłaszcza u mężczyzn oraz u osób w podeszłym wieku u obu płci. Zwiększenie stężenia kwasu moczowego wynika z zachodzących w organizmie przemian katabolicznych inozynowego składnika produktu do kwasu moczowego. Nie jest on natomiast skutkiem polekowych zmian podstawowej czynności enzymu lub ciśnienia nerkowego. Z tego względu produkt leczniczy Isoprinosine należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie dną moczanową, hiperurykemią, kamicią moczową oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie leczenia tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kwasu moczowego. U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, anafaksja). Należy wówczas przerwać podawanie Isoprinosine. Podczas długotrwałego leczenia mogą tworzyć się kamienie nerkowe. U każdego pacjenta podczas długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu, czynność wątroby, morfologię krwi oraz parametry czynności nerek. Tabletki zawierają skrobię pszeniczną, która może zawierać gluten, lecz jedynie w śladowych ilościach i dlatego uważa się, że mogą być one bezpiecznie stosowane u osób z chorobą trzewną. Leku nie powinni stosować pacjenci z alergią na pszenicę (inną niż choroba trzewna). Isoprinosine tabletki zawiera 67 mg mannitolu, który może mieć lekkie działanie przeczyszczające. Isoprinosine syrop zawiera metylu parahydroksybenzoian i propylu parahydroksybenzoian, może powodować reakcje alergiczne (również reakcje typu późnego). 1 ml syropu Isoprinosine zawiera 650 mg sacharozy. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów chorych na cukrzycę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować syropu. Isoprinosine syrop zawiera sól. Dawka 10 ml syropu zawiera 4,38 mg sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Syrop zawiera etanol (alkohol), jako składnik aromatu śliwki mirabelki. Jest to mała ilość, mniejsza niż 100 mg na dawkę. Działania niepożądane: Bardzo często (> 1/10): Jedynym stale obserwowanym zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży działaniem niepożądanym zależnym od leku jest przemijające zwiększenie (zazwyczaj pozostające w granicach normy) stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi i w moczu. Zazwyczaj kilka dni po odstawieniu leku stężenie kwasu moczowego powraca do normy. Często (od > 1/100 do < 1/10): Wymioty, nudności, dyskomfort w nadbrzuszu, zmęczenie, złe samopoczucie, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększona aktywność aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi, świąd, wysypka, bóle głowy, zawroty głowy, bóle stawów. Niezbyt często (od > 1/1 000 do < 1/100): Biegunka, zaparcie, nerwowość, sennność lub bezsenność, wielomocz (zwiększona objętość moczu). Częstość nieznaną: Ból w nadbrzuszu, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafaktyczna, zawroty głowy, rumień. Podmiot odpowiedzialny: Ewopharma International s.r.o., Prokopa Velkého 52, 811 04 Bratislava, Słowacja. Przedstawicielstwo w Polsce: Ewopharma AG Sp. z o.o. ul. Leszno 14, 01-192 Warszawa, tel. 22 620 11 71. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; tabletki: pozwolenie R/2808 wydane przez MZ, syrop: pozwolenie 17673, wydane przez URPL. Kategoria dostępności: Produkty lecznicze wydawane z przepisu lekarza - Rp.

Przypisy:

- 1) ChPL Isoprinosine, 500 mg, tabletki, data zatwierdzenia 12.2018
- 2) Bulgakova VA, Balabolkin II, Katosova LK, Sedova MS, Zubkova IV. Assessment of the efficacy of combined effect immunomodulator inosine pranobex in preventing respiratory infections in children with allergies. Pediatric pharmacology. 2010; 7(5): 30-37

ewopharma

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego w Polsce

Ewopharma AG Sp. z o.o.

ul. Leszno 14 01-192 Warszawa

Tel. 22 620 11 71 | info@ewopharma.pl | www.ewopharma.pl

ISOPRINOSINE®
Inosinum pranobexum

- infekcje błon śluzowych i skóry takie jak: **opryszczka zwykła** (wirusy *Herpes Simplex* typu I lub typu II) oraz **ospa wietrzna lub półpasiec** (*Herpes varicella-zoster*);
- **wspomaganie leczenia innych zakażeń wirusowych** [11,12,22].

Dawkowanie pranobeksu inozyny ustala się indywidualnie, biorąc pod uwagę zarówno wiek i masę ciała pacjenta, jak i okoliczności towarzyszące, tj. niedobór odporności czy ciężkość zakażenia. Najczęściej zalecany schemat leczenia trwa od 5 do 14 dni; lek powinno się przyjmować także 1 lub 2 dni po ustąpieniu objawów. Pacjent dziennie powinien otrzymywać 3-4 dawki preparatu i zażywać je w równych odstępach czasowych. Wskazaną wartość substancji czynnej bez względu na postać leku oblicza się, biorąc pod uwagę masę ciała i wynosi ona 50 mg/kg mc./dobę [11,12]. W przebiegu ciężkich zakażeń dawkę zwiększa się do 100 mg/kg mc./dobę (maks. 4 g/dobę) w dawkach podzielonych. Dorośli przyjmują zwykle 3 g/dobę leku (maks. 4 g/dobę). U dzieci i młodzieży z niedoborami odporności ordynuje się kurację trwającą po 10 dni przez 3 kolejne miesiące (występują więc przerwy 20-dniowe w stosowaniu leku) [11,12].

Należy zaznaczyć, że wykazanie skuteczności omawianej substancji wymaga przeprowadzenia dalszych badań klinicznych, ponieważ nie dowiedziono jednoznacznie jej skuteczności w leczeniu przeziębień lub grypy [20,21].

W 2020 r., w czasie pandemii COVID-19 (zakażenie SARS-CoV-2), pojawiły się koncepcje użycia w terapii nowego schorzenia wcześniejszych znanych leków immunomodulujących. Kwestie te zostały podniesione m.in. w pracy Kumar R. i wsp. z maja 2020 r. Pranobeks inozyny jako lek podnoszący poziom działających cytotoksycznie komórek NK miałyby zwiększać naturalną odporność organizmu oraz możliwości walki z nowym patogenem. Aktualnie trwają badania na ten temat [23,24].

■ Przeciwwskazania do stosowania pranobeksu inozyny i działania niepożądane

Przeciwwskazania do stosowania pranobeksu inozyny obejmują:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w preparacie;
- aktualny napad dny moczowej lub zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Lek może wywoływać zwiększenie stężenia tej substancji w krwi oraz w moczu. Kilka dni po odstawieniu preparatu poziom kwasu moczowego zazwyczaj powraca do wartości prawidłowych [11,12].

Możliwe działania niepożądane preparatów pranobeksu inozyny (stwierdzone w badaniach klinicznych podczas podawania substancji pacjentom przez co najmniej 3 miesiące):

- występujące często (od $> 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów): nudności z wymiotami lub bez nich, bóle nadbrzusza, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych lub azotu mocznikowego, swędzenia, wysypki, bóle i zawroty głowy, zmęczenie, złe samopoczucie, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i ze strony tkanki łącznej;
- występujące niezbyt często (od $> 1/1000$ do $< 1/100$ pacjentów): biegunki, zaparcia, nerwowość, nadmierna senność lub bezsenność, wielomocz [11,12].

W literaturze podkreślany jest fakt, że pranobeks inozyny jest lekiem bezpiecznym, dostępnym na rynku farmaceutycznym już od roku 1971 [7,8,18,25,26].

■ Podsumowanie

Ostre infekcje dróg oddechowych są bardzo poważnym problemem medycznym i jedną z głównych przyczyn zgłaszania się do gabinetów lekarskich pacjentów na całym świecie. Obecne interwencje farmakologiczne mające na celu zapobieganie i leczenie zakażenia dróg oddecho-

wych ograniczają się przede wszystkim do terapii objawowej po zachorowaniu. Jeśli infekcja jest spowodowana patogenami bakteryjnymi, może być wskazane użycie odpowiednich antybiotyków.

W terapii zakażeń wirusowych postulowane jest użycie leków immunomodulujących, jak pranobeks inozyny – profilaktycznie, przed zachorowaniem lub już w jego trakcie. Wskazanie takie dotyczy głównie osób z obniżoną odpornością, w przypadku nawracających zakażeń górnych dróg oddechowych. Leczenie trwa zwykle 5-14 dni (3 g preparatu w 3-4 dawkach podzielonych dziennie). Pranobeks inozyny jest również zarejestrowany jako produkt pomocniczy w leczeniu innych zakażeń wirusowych. © ®

Autor korespondujący:
lek. Jan W. Pęksa
janwpeksa@gmail.com
Nadesłano 20-08-2020

Piśmiennictwo:

1. Thomas M, Koutsothanasis GA, Bomar PA. Upper Respiratory Tract Infection. StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532961/>
2. Sawiec P, Gładysz A. Choroba przeziębieniowa (przeziębienie). Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.2>
3. Dąbrowski P. Zapalenia górnych dróg oddechowych. Przew Lek. 2002;5:37-42. <https://www.termedia.pl/Zapalenia-gornych-drog-oddechowych,8,722,0,1.html>
4. Zaborowski P, Sawiec P. Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.8>
5. Saleh D, Ali R, Sharma S. Herpes Simplex Type 1. StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482197/>
6. Mathew Jr J, Sapra A. Herpes Simplex Type 2. StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554427/>
7. Silva J, Pantartzzi CN, Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. Adv Ther. 2019;36:1878-1905.
8. Beran J, Šalapová E, Špajdel M. Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup

analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis. 2016;16:648.

9. Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S. Echinacea purpurea: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. Pharmacogn Rev. 2015;9:63-72.
10. Karsch-Völk M, Barrett B, Linde K. Echinacea for Preventing and Treating the Common Cold. JAMA. 2015;313:618-619.
11. Charakterystyki produktów leczniczych: Isoprinosine 500 mg, tabletki, Groprinosin 500 mg, tabletki, Eloprine forte 500 mg/5ml, syrop, Neosine forte 500 mg/5ml, syrop.
12. Inozyna pranobeks (opis profesjonalny). Medycyna praktyczna. Baza leków. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=396>.
13. Inosine pranobex. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Inosine-pranobex>
14. McCarthy MT, Lin D, Soga T, et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. Eur J Immunol. 2020;50:130-137.
15. Rumel Ahmed S, Newman AS, O'Daly J, et al. Inosine Acedoben Dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications. Int Immunopharmacol. 2017;42:108-114.
16. Majewska A, Lasek W, Janyst M, et al. Inhibition of adenovirus multiplication by inosine pranobex and interferon α in vitro. Cent Eur J Immunol. 2015;40:395-399.
17. Majewska A, Lasek W, Janyst M, et al. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- α . Acta Pol Pharm. 2016;73:637-644.
18. Majewska A, Lasek W, Janyst M. Pranobeks inozyny – działanie cytotoksyczne oraz wpływ na replikację ludzkich wirusów paragrypy (HPIV-2, HPIV-4), enterowirusów (CA16, EV71) i adenowirusów (HAdV-2, HAdV-5) w badaniu in vitro. Med Dośw Mikrobiol 2015;67:107-113.
19. You Y, Wang L, Li Y, et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. J Dermatol. 2015;6:596-601.
20. Kuchar E. Czy pranobeks inozyny jest skuteczny w zwalczaniu wirusa grypy? Medycyna praktyczna. 5000 pytań z pediatrii. <https://www.mp.pl/pytania/pediatric/najnowsze-pytania/226539,czy-pranobeks-inozyny-jest-t-skuteczny-w-zwalczaniu-wirusa-grypy>.
21. Kuchar E. Jaka jest skuteczność stosowania pranobeksu inozyny w chorobach wirusowych? Medycyna praktyczna. 5000 pytań z pediatrii. <https://www.mp.pl/pytania/pediatric/najnowsze-pytania/194646,jaka-jest-skutecz-znosc-stosowania-pranobeksu-inozyny-w-chorobach-wirusowych>.
22. Markova TP, Chuvirova AG, Kim MN, et al. Potentials for the use of izoprinozin in complex treatment of children with bronchial asthma. Farmateka 2016;11:3-7.
23. Kumar R, Gupta N, Kodan P, et al. Battling COVID-19: using old weapons for a new enemy. Trop Dis Travel Med Vaccines. 2020;6:6.
24. Levamisole and Isoprinosine in the Treatment of COVID19: A Proposed Therapeutic Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383717>.
25. Lasek W, Janyst M, Wolny R, et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. Acta Pharm. 2015;65:171-80.
26. Soto AJ, Hall TS, Reed SE. Trial of the antiviral action of isoprinosine against rhinovirus infection of volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1973;3:332-334.

Jesteśmy wydawnictwem publikującym recenzowane monografie naukowe

Wykaz – MNiSW 80 pkt. ID 41600 wydawnictwo Medyczne Medyk Sp. z o.o.

Zapraszamy do nadsyłania prac: redakcja@medyk.com.pl

Sarkoidoza w praktyce lekarza rodzinnego

Sarcoidosis in general practice

lek. Monika Kulig-Kulesza¹, lek. Anna Saran¹, dr hab. n. med. Michał Dobrakowski²,
dr n. med. Tomasz Łosień³, dr n. med. Wojciech Sraga¹, lek. Justyna Czubilińska-Łada⁴,
lek. Olga Kozieł⁵, dr hab. n. med. Ewa Kluczevska, prof. nadzw. SUM¹

¹ Katedra i Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik: dr hab. n. med. Ewa Kluczevska, prof. NADZW. SUM

² Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Birkner

³ Zakład Rehabilitacji Leczniczej Katedry Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik: dr hab. n. o zdrow. Ryszard Plinta, prof. nadzw. SUM

⁴ Katedra i Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Urszula Godula-Stuglik

⁵ Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1
im. Prof. S. Szyszko Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: dr hab. n. med. Ewa Kluczevska, Prof. SUM.

■ **Słowa kluczowe:** sarkoidoza, choroby płuc, diagnostyka obrazowa.

■ **Keywords:** sarcoidosis, pulmonary disease, diagnostic imaging.

■ **Abstract:** Sarcoidosis is a multisystem disease, occurs most often in young people aged 20 – 40. It is characterized by enlarged lymph nodes in the lungs and parenchymal lung disease. The diagnosis of sarcoidosis is established on laboratory tests, radiological and histopathological examinations. The most patients have spontaneous remission. Corticosteroids are used in the treatment, and in the case of progression, methotrexate, azathioprine and anti-TNF α antibodies.

■ Wprowadzenie

Sarkoidoza to choroba autoimmunologiczna o nieznanej etiologii, której charakterystyczną cechą jest występowanie nieserowaciejących ziarniaków. Zmiany te najczęściej występują w płucach, jednak mogą dotyczyć także innych narządów i tkanek, m.in. serca, wątroby, śledziony, skóry, ośrodkowego układu nerwowego, czy też narządu wzroku [1].

Badania sugerują, iż na rozwój choroby mogą mieć wpływ czynniki genetyczne, nadmierna aktywacja układu immunologicznego, czy patogeny *Mycobacterium tuberculosis*, *Pro-*

pionibacterium acnes. Dostrzega się również istotny związek z innymi chorobami ziarniakowatymi, np. z berylozą [2,3].

Obserwuje się dwa szczyty zachorowania na sarkoidozę, gdzie pierwszy przypada na okres pomiędzy 20.-50. rokiem życia (r.ż.) i dotyczy on ok. 80% przypadków. Drugi rzut choroby wzrasta pomiędzy 50.-65. r.ż. [3]. Ok. 4% przypadków zachorowań występuje rodzinnie [4].

Najwięcej przypadków choroby obserwowanych jest w północnej części Europy (Dania, Szwecja) oraz Japonii i Stanach Zjednoczonych, gdzie roczna zapadalność wynosi ok. 35,5 osoby

na 100 000 mieszkańców dla Afroamerykanów oraz 10,9 na 100 000 dla rasy kaukaskiej. **W Polsce odnotowuje się 10 przypadków nowych zachorowań na 100 tys. mieszkańców** [5].

Przyczyna sarkoidozy nie jest znana, jednak badania sugerują, że do rozwoju choroby dochodzi w przypadku zadziałania czynnika genetycznego oraz środowiskowego, które prowadzą do aktywacji reakcji immunologicznej [6].

Ze względu na często występujący bezobjawowy charakter schorzenia, sarkoidoza w wielu przypadkach pozostaje nierozpoznana lub diagnostyka rozpoczyna się od powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia w badaniu radiologicznym klatki piersiowej.

■ Patogeneza

W patogenezie główne znaczenie ma aktywacja makrofagów płucnych i komórek jednojądrzastych, które powodują tworzenie **ziarniniaków**. Gdy antygeny przedostają się do organizmu, fagocytowane są przez komórki prezentujące antygen (makrofagi i komórki dendrytyczne), następnie poprzez cząsteczki HLA klasy II prezentowane są limfocytom T CD4+ [2]. Wraz z postępem choroby dochodzi do proliferacji limfocytów T pomocniczych, które prowadzą do wzrostu aktywności limfocytów B. W początkowym etapie choroby następuje zajęcie podścieliska łącznotkankowego płuc, następnie powstają ziarniniaki, które składają się głównie z histiocytów oraz komórek wielojądrzastych, a także w mniejszym stopniu z limfocytów T CD8+, fibroblastów, limfocytów T regulatorowych oraz limfocytów B [2,7]. Ziarniniaki lokalizują się głównie w partiach obwodowych płuc, wzdłuż pęczków naczyniowo-oskrzelowych, podopłucnowo, a także w zrębie pęcherzyków płucnych oraz w węzłach chłonnych. Mogą one zniknąć lub tworzyć większe guzki w zależności od stadium zaawansowania choroby [7].

Wśród czynników środowiskowych odpowiedzialnych za rozwój schorzenia wymienia się **ekspozycje na związki organiczne i nieorganiczne**: pyłki, beryl, tytan, aluminium, złoto,

a także wirusy, m.in. świnki, różyczki, Epstein-Barr oraz bakterie, m.in. *Mycoplasma*, *Nocardia*, *Mycobacteriae*. Za obecnością czynników genetycznych przemawia m.in. związek antygeny HLA-DRB1*11 ze wzrostem liczby przypadków oraz rodzinne występowanie choroby [6].

■ Objawy i przebieg naturalny

W 90% przypadków przebieg sarkoidozy zdominowany jest przez **objawy płucne**. Pacjenci skarżą się na duszność, kaszel oraz ból w klatce piersiowej [3]. Jest to konsekwencją postępujących zmian śródmiąższowych płuc. Objawy dodatkowe, takie jak gorączka, osłabienie, utrata masy ciała, obserwuje się u ok. 30% chorych [3].

Sarkoidoza może mieć postać ostrą lub przewlekłą. **Postać ostra** choroby to zespół Löfgrena, w którym występuje gorączka, zapalenie stawów, rumień guzowaty oraz powiększone węzły chłonne wnek (u 60-80% chorych). Charakteryzuje się wysokim odsetkiem spontanicznej remisji (nawet do 80%). Zwrócić należy uwagę, że objawy zależą przede wszystkim od narządu, który dotknięty jest procesem chorobowym. Zmiany w wątrobie obserwuje się u 15-20% chorych, powstają zmiany guzkowe w miększu, które mogą prowadzić do marskości wątroby, zwężenia naczyń i dróg żółciowych oraz cholestazy [1,3,6].

Zmiany skórne obserwuje się u ok. 15% chorych pod postacią rumienia guzowatego, rumienia obrączkowatego, wykwitów grudkowych i plamisto-grudkowych, guzków podskórnych, zmian typu *lupus pernio* (toczeń odmrozinowy) [1,2]. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego może objawiać się również poprzez porażenie nerwów czaszkowych [1].

Rokowanie zależy od postaci choroby. Ostre objawy z towarzyszącym rumieniem guzowatym lub pod postacią zespołu Löfgrena charakteryzują się dobrym rokowaniem. Niekorzystne czynniki rokownicze to skryty początek choroby, występowanie zmian skórnych typu *lu-*

pus pernio, zajęcie narządów poza klatką piersiową oraz objawy związane z włóknieniem płuc. U większości pacjentów (85%) w okresiedwóch lat dochodzi do remisji choroby, a u 20% pojawia się zwłóknienie płuc w wyniku odkładania się w części obwodowej ziarniniaków tkanki łącznej. Śmiertelność wynosi ok. 5% w przypadku włóknienia płuc oraz zajęcia mięśnia sercowego poprzez aktywny proces chorobowy [8].

■ Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne obejmuje w pierwszej kolejności: badanie fizykalne, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, testy czynnościowe płuc, ultrasonografię (USG) jamy brzusznej, EKG, echokardiografię, Holter-EKG, oznaczenie poziomu kreatyniny, mocznika, ASPAT (aminotransferaza asparaginianowa), ALAT (aminotransferaza alaninowa), GGTP (gamma-glutamylotranspeptydaza) w surowicy, stężenia wapnia w surowicy oraz w moczu. W badaniach laboratoryjnych można zaobserwować m.in. hiperkalcemię, hiper gammaglobulinemię oraz wzrost stężenia enzymu konwertującego angiotensynę [1].

W badaniu spirometrycznym mogą występować zaburzenia o typie restrykcji. Przy podejrzeniu zajęcia ośrodkowego układu ner-

wowego, układu mięśniowo-szkieletowego lub serca należy poszerzyć diagnostykę o rezonans magnetyczny i pozytonową tomografię emisyjną [4].

W diagnostyce inwazyjnej mają zastosowanie: biopsja endobronchialna (EBB), przezo-skrzelowa szczypczykowa biopsja płuca (TBLB), przezoskrzelowa biopsja aspiracyjna (TBNA), a także przezoskrzelowa aspiracyjna biopsja igłowa pod kontrolą USG (EBUS-TBNA) oraz metoda EUS-FNA, czyli biopsja cienkoigłowa w czasie esofagogoskopii pod kontrolą USG [9].

W badaniu cytologicznym popłuczyn oskrzelowo-płucnych obserwuje się wzrost stosunku limfocytów T CD4+ do CD8+, powyżej 3,5. W fazie ostrej choroby obserwuje się 5-krotnie wyższy stosunek T CD4+/CD8+ z BAL w porównaniu do krwi obwodowej [6,7].

RTG klatki piersiowej

W diagnostyce obrazowej sarkoidozy w pierwszej kolejności wykonuje się zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, w którym ocenia się i weryfikuje stopień zaawansowania choroby. Wyróżnia się cztery stadia choroby – od 0-IV, które scharakteryzowano w tab. 1 oraz przedstawiono na rycinach 1-5.

Tab. 1. Radiologiczna charakterystyka obrazu płuc u pacjentów z sarkoidozą w zależności od stadium zaawansowania choroby

Stadium	Charakterystyka
0	prawidłowy obraz radiologiczny klatki piersiowej
1	powiększenie węzłów chłonnych wnek i/lub śródpiersia
2	nieprawidłowy obraz zrębu płucnego oraz powiększenie węzłów chłonnych
3	nieprawidłowy obraz zrębu płucnego bez powiększenia węzłów chłonnych
4	zwłóknienie górnych płatów płuc z objawem pociągania wnek oraz występowanie zmian torbielowatych

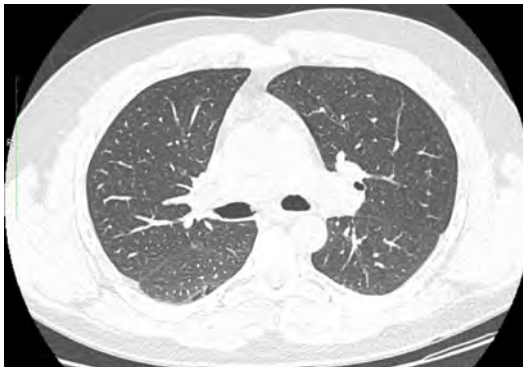
Źródło: opracowanie własne na podstawie: Brant WE, Helms CA. Podstawy diagnostyki radiologicznej. Tom II. MediPage, wyd. 1. Warszawa 2008.



Ryc. 1. Zmiany węzłowe w sarkoidozie (stadium I) – RTG klatki piersiowej



Ryc. 4. Nieprawidłowy obraz zrębu płucnego bez powiększenia węzłów chłonnych – stadium III – RTG klatki piersiowej



Ryc. 2. Zmiany węzłowe w sarkoidozie (stadium II) – TK klatki piersiowej



Ryc. 5. Poszerzone węzłowo wnęki płucne wraz z zmianami włóknistymi – stadium IV sarkoidozy – TK klatki piersiowej



Ryc. 3. Zmiany siateczkowate, drobnoguzkowe i węzłowe w stadium II sarkoidozy płucnej – RTG klatki piersiowej

W początkowym stadium choroby obraz RTG płuc może być prawidłowy lub mogą występować rozlane zaciemnienia mikroguzkowe, o wyglądzie podobnym do prosówki gruźliczej, jednak zmiany ze względu na swój charakter często pozostają nierozpoznane [7].

Jednym z głównych objawów choroby jest także obustronne, symetryczne **powiększenie węzłów chłonnych wnęk oraz przytchawiczych**, które występuje u ok. 80% pacjentów. Węzły chłonne mają policykliczny kształt. U 20% pacjentów do-

chodzi do zwapnień w węzłach chłonnych w części obwodowej o typie skorupki od jajka [7,5].

W obrazie radiologicznym w przypadku zajęcia płuc rozwijają się zagęszczenia guzkowe i siateczkowe (ziarniniaki) o największym stopniu konsolidacji w partiach środkowo-górnych płuc [5].

Ziarniniaki mogą prowadzić do obturacji drobnych oskrzeli i zagęszczeń mięszzowych z objawem bronchogramu powietrznego [5,7].

W przypadku zwłóknienia płuc w RTG obserwuje się pasmowate zagęszczenia włókniste szerzące się odwnękowo, obejmujące pola środkowo-górne oraz wnęki płuc [5,7].

Tomografia komputerowa

W badaniu TKWR (tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, HRCT) obserwuje się **roz-siane guzki śródmięszkowe** o średnicy od 3-10 mm o rozkładzie okołolimfatycznym, szerzące się wzdłuż pęczków naczyniowo-oskrzelowych, przegród międzyzrazikowych oraz podopłucnowo [7].

Zacienienia typu matowej szyby, objaw bronchogramu powietrznego, objaw galaktyki, czyli zmiany guzowate z towarzyszącymi mikroguzkami satelitarnymi, zagęszczenia włókniste szerzące się odwnękowo są również charakterystycznymi objawami radiologicznymi choroby [5].

W badaniu HRCT na wydechu mogą występować obszary pułapki powietrznej. W przypadku zwłóknienia płuc obserwuje się: obraz plastra miodu, skupiska zmian guzkowych, zaburzenie architektiki płuc, przestrzenie torbielowate, skupiska zmian guzkowych, rozstrzenie oskrzeli z pociągania oraz obszary zacienień typu mlecznej szyby [7].

HRCT wykonuje się, jeżeli istnieją wątpliwości kliniczne, w przypadku podejrzenia powikłań, a także prawidłowego obrazu RTG klatki piersiowej, celem wykluczenia mikroguzków, które pozostają poza zdolnością rozdzielczą klasycznego badania RTG [9].

Pozytonowa tomografia emisyjna

Pozytonowa tomografia emisyjna wykorzystywana jest w diagnostyce oraz ocenie efektów le-

czenia sarkoidozy. Zastosowanie metioniny jako znacznika pozwala na odróżnienie zmian łagodnych od złośliwych, jednak ze względu na wysoki koszt jej zastosowanie jest ograniczone.

Różnicowanie

Ze względu na obecność zbliżonych objawów klinicznych, radiologicznych oraz histopatologicznych w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić **gruźlicę nabłonkową**, która charakteryzuje się obecnością nieserowaciejących ziarniniaków, a także odmianę sarkoidozy z obecnością serowaciejących ziarniniaków (NSG – *necrotizing sarcoid granulomatosis*) [6].

W zależności od zajęcia narządu przez proces chorobowy, zmiany płucne należy różnicować m.in. z mykobakteriozą, kryptokokozą, aspergilozą, pylicą, alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera), eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss) oraz histiocytozą z komórek Langerhansa. Zmiany w węzłach chłonnych różnicuje się m.in. z brucelozą, toksoplazmozą oraz nowotworami [9].

Leczenie

Wskazania do leczenia obejmują **stadium II i III** z obecną progresją zmian, gdy narastają objawy płucne lub w przypadku zajęcia wątroby (3-krotny wzrost enzymów wątrobowych), serca, OUN czy narządu wzroku.

W leczeniu pierwszego rzutu stosuje się **prednizon** w dawce 0,5 mg/kg do uzyskania poprawy, następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę do 5-10 mg/dobę i kontynuować leczenie przez 12 miesięcy. W przypadku remisji zaleca się kontrolę co 3 miesiące przez jeden rok, następnie raz w roku przez 3-5 lat. W przypadku nawrotu należy zastosować dawkę 7,5 mg prednizonu w połączeniu z metotreksatem lub azatiopryną. W przypadku braku skuteczności powyższej terapii należy rozważyć zastosowanie **przeciwciał anty-TNFα** (infliksymb lub adalimumab) [1,2].

Wnioski

Sarkoidoza jest chorobą wieloukładową, charakteryzuje się obecnością niespecyficzných objawów klinicznych. Należy ją podejrzewać u młodych osób z niewyjaśnionym kaszlem i dusznością przy jednoczesnym wykluczeniu innych przyczyn, które mogą powodować podobne objawy, w tym m.in. gruźlicy, zakażeń i nowotworów złośliwych.

Autor korespondujący:
lek. Anna Saran
atosza@o2.pl
Nadesłano: 15-06-2020

Piśmiennictwo:

1. Gajewski P, Niżankowska-Mogilnicka E, Krenke E i inni. Internia Szczeklika. Mały podręcznik. Choroby układu oddechowego. Medycyna Praktyczna, wyd. 9. Kraków 2017.
2. Baughman R, Culver DA, Judson AC. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(5):573-581.
3. Soto-Gomez N, Peters JI. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. Am Fam Physician. 2016;93(10):840-850.
4. Prasse A. The Diagnosis. Differential Diagnosis and Treatment of Sarcoidosis. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(33-34):565-574.
5. Martinez-Jimenez S, Rosado de Christenson ML, Carter B. HRCT of the Lung. Elsevier, wyd. 2. Amsterdam 2017.
6. Dubaniewicz A. Sarkoidoza – choroba o wielu twarzach. Forum Medycyny Rodzinnej. 2009;3(1):27-41.
7. Brant WE, Helms CA. Podstawy diagnostyki radiologicznej. Tom II. Medipage, wyd. 1. Warszawa 2008.
8. Rowińska-Zakrzewska E, Bestry I. Sarkoidoza. [Online]. Available: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.12.2>. (dostęp: 12.08.2019).
9. Ziara D, Jastrzębski D, Labus Ł. Postępy w diagnostyce sarkoidozy płuc. Pneumonol Alergol Pol. 2012;80(4):355-364.

INFORMACJE

Pacjenci z SM zbyt długo czekają na diagnozę i leczenie

Liczba pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane leczonych w programach lekowych (leczenie immunomodulujące) w Polsce wynosi ok. 15 tys. osób, czyli jedynie ok. 30% wszystkich zdiagnozowanych (dane z 2019 r.). W innych krajach europejskich notuje się zdecydowanie wyższy odsetek pacjentów korzystających z terapii modulującej przebieg choroby, np. w Austrii, Szwecji i Szwajcarii – 80%, w Belgii i Francji – 70%, w Grecji – 65%.

Jak wynika z najnowszej polskiej analizy badań populacji polskich pacjentów chorujących na SM „Cechy kliniczne i epidemiologiczne pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby w Polsce” – czas od wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego do postawienia diagnozy przez neurologa wynosi najczęściej ok. 7,5 miesiąca, ale aż 10% pacjentów na postawienie diagnozy czeka nawet 2 lata. Natomiast od rozpoznania SM do rozpoczęcia leczenia mija najczęściej blisko 15 miesięcy! Często jako przyczynę opóźnień w rozpoczęciu terapii wskazuje się zbyt małą liczbę lekarzy neurologów (2320 w roku 2018), a także utrudniony dostęp do lekarzy i spe-

cjalistycznych badań, często wynikający z miejsca zamieszkania pacjentów oraz długie terminy oczekiwania na konsultacje lekarskie i specjalistyczne badania potwierdzające diagnozę.

Doświadczenia międzynarodowe

Grupa dwudziestu jeden neurologów zajmujących się pacjentami z SM, inspirowana dotychczasowymi doświadczeniami klinicznymi, badaniami oraz licznymi publikacjami naukowymi, w 2018 r. opracowała międzynarodowe zalecenia dotyczące standardów jakości opieki w stwardnieniu rozsianym. Uzgodnienia obejmowały wskazanie wytycznych dla określenia ram czasowych od wystąpienia objawów SM do diagnozy i od postawienia rozpoznania choroby do wdrożenia leczenia modyfikującego (*Disease-Modifying Treatment, DMT*). Rekomendowany, maksymalny czas od wystąpienia pierwszych objawów SM do postawienia diagnozy przez neurologa to 2 miesiące, cel pośredni to 4 tygodnie, natomiast docelowo ambitnym celem powinno być skrócenie tego czasu do 2 tygodni.

Z kolei zalecany czas na wdrożenie leczenia modyfikującego chorobę, licząc od potwierdzenia rozpoznania SM, wynosić powinien maksymalnie 4 tygodnie, jako cel pośredni 2 tygodnie, a ostatecznie jako cel ambitny powinien wynosić tydzień.

Informacja prasowa

Świąd systemowy w chorobach ogólnoustrojowych

Systemic pruritus occurring in systemic diseases

lek. Agnieszka Honisz¹, lek. Piotr Kapica², prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło^{3,4}

¹ Oddział Wewnętrzny, II Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

Ordynator Oddziału: lek. Joanna Pyszczek

² Oddział Dermatologiczny, Miejski Szpital Zespolony w Częstochowie

Ordynator Oddziału: lek. Barbara Kucharczyk

³ Katedra i Klinika Dermatologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

⁴ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

■ **Słowa kluczowe:** świąd, cholestaza, mocznica, czerwienica prawdziwa, nowotwory.

■ **Keywords:** pruritus, cholestasis, uremia, polycythemia vera, cancer.

■ **Abstract:** Itching is an unpleasant feeling that leads to scratching. It can be a symptom of dermatoses but also of other systemic, neurological or psychological diseases. Among internal diseases, it most often coexists with diseases of the kidneys, liver, endocrine or hematological system. It is estimated that about 20-30% of generalized pruritus cases are developed by systemic diseases, therefore basic diagnostics are important to determine the nature of the pruritus. In many cases, pruritus is not the result of a disease, but the effect of pharmacotherapy – drug-induced itching. Usually systemic pruritus is generalized but sometimes limited to certain areas. The pathogenesis of pruritus usually remains unknown - it is impossible to determine the substance – the mediator that would be its cause, so that therapeutic options are limited. The most common mediators of systemic pruritus are: histamine, bile salts, endogenous opioids, serotonin, substance P, interleukin 31. Compliments come from the skin and are transmitted through peripheral nerve fibers to the central nervous system. In this article we will review the main systemic diseases- liver, kidney, hematological, endocrine disease and HIV infections – coexisting with pruritus [1,2].

■ Wprowadzenie

Nie ma jednej spójnej definicji i klasyfikacji świądu. Świąd (*pruritus*, *prurigo*) jest określany jako nieprzyjemne uczucie w skórze, które wywołuje chęć drapania. Głównym wykwitem jest grudka lub guzek. Różne formy świądu mają swoje nazwy, które uzależnione są od etiologii klinicznej. *Prurigo* jest terminem medycznym obejmującym kilka jednostek patologicznych, klinicznych i etiologicznych. Postępowanie diagnostyczne oraz terapeutyczne jest różne w zależności od przebiegu choroby – charakter ostry czy przewlekły. Postać ostra może być wywołana użądleniem owadów czy pasożytów a także przez środki toksyczne, zaś postać przewlekła związana jest z chorobami wewnętrznymi, neurologicznymi, dermatologicznymi czy ciążą. Najczęściej jednak obserwuje się

świąd o charakterze idiopatycznym bez choroby podstawowej. Niektóre formy są wtórne do drapania. Czynniki emocjonalne mogą mieć ogromny wpływ na odczuwanie świądu, ale same mogą go także wywoływać. *Prurigo* to trudny stan do wyleczenia, mogący prowadzić do pogorszenia jakości życia [3,4,5,6,7].

Nie ma dokładnych danych co do częstości i rozpowszechnienia, gdyż u każdego z nas okresowo wstępuje ostry świąd. Postać przewlekła spotykana jest u około 8% pacjentów w praktyce lekarza rodzinnego, a w 25-75% przypadkach towarzyszy innym jednostkom chorobowym.

Świąd wywołany jest przez stymulację termiczną, mechaniczną, elektryczną i chemiczną beźmielinowych włókien C. Ich wolne zakończenia w naskórku i części górnej skóry

właściwej stanowią rolę nocycceptorów pobudzanych bezpośrednio i pośrednio przez mediatory, które mogą stymulować wydzielanie histaminy mającej udział w powstawaniu świądu. Uważa się, że drapanie hamuje odczucie świądu z uwagi na niszczenie powierzchniowych nocycceptorów.

Dolegliwości obniżają jakość życia, są dotkliwe i męczące, mogą utrudniać codzienne funkcjonowanie – zakłócają sen, a w konsekwencji doprowadzają do psychicznego wyczerpania z aktami samobójczymi włącznie. Świąd może być miejscowy, uogólniony lub o zmiennej lokalizacji. Pojawia się nagle albo stopniowo nasila się, rzadziej jest stwierdzany bez przerwy. Skóra może być drapana, skrobana, pocierana, uciskana lub schładzana. Drapanie może wywoływać ostre lub przewlekłe uszkodzenia ze stanem zapalnym. Obserwuje się przeczasy, strupy, blizny, odbarwienia, hiperpigmentację i lichenifikację [4].

■ Świąd cholestatyczny

W wielu chorobach wątroby i dróg żółciowych, głównie przebiegających z cholestazą wewnątrzwątrobową, rzadziej z pozawątrobowym zastojem żółci, obserwowany jest świąd, który stanowi źródło dyskomfortu dla pacjenta. Dolegliwości mogą występować w przypadkach bez cholestazy, a zastój żółci nie zawsze jest związany z pojawieniem się świądu. **Chorzy skarżą się na nieubłagane, wyniszczające swędzenie, które jest trudne do leczenia.** Objawy głównie nasilają się wieczorem, obejmują przede wszystkim dłonie i stopy, czasami są uogólnione. Nie obserwuje się pierwotnych wykwitów skórnych, ale mogą powstać zmiany skórne wtórne do drapania – zmiany typowe dla świerzbiczkowej guzkowej czy przeczasy. Świąd skóry może wystąpić na kilka lat lub miesięcy przed innymi objawami wątrobowymi. Jego intensywność zmniejsza się wraz z postępem schorzenia.

Patogeneza jest nieznaną, przypisuje się rolę kwasom żółciowym i bilirubinie – jako potencjalnym mediatorom [1,8,9,10]. Kwasy żółciowe powstają w wątrobie z cholesterolu, wydalane są wraz z żółcią do dwunastnicy, następnie prawie

całkowicie wchłaniane w części dystalnej jelita krętego. Ostatecznie powracają do wątroby w procesie jelitowo-wątrobowym z krwią wrotną [11].

Cholestaza jest definiowana jako zastój lub wyraźne zmniejszenie wydzielania oraz przepływu żółci. Zastój żółci może wynikać z upośledzenia funkcji wydzielniczej hepatocytów lub przeszkody – obturacji na poziomie dróg wydalania żółci. Klinicznie cholestaza doprowadza do zatrzymania w krwi składników żółci – bilirubiny i kwasów żółciowych, co stanowi przyczynę świądu, który jest jednym z najbardziej uciążliwych objawów zgłaszanych przez chorych. Obserwuje się także upośledzenie wchłaniania tłuszczów i witamin. Żółtaczką, chociaż jest cechą cholestazy, nie zawsze jest obecna [12,13,14]. Należy wspomnieć o cholestazie o podłożu hormonalnym, która jest przyczyną świądu w ciąży oraz podczas miesiączki.

Terapia jest zależna od bezpośredniej przyczyny schorzenia – **należy leczyć chorobę podstawową wątroby i cholestazę.** Obserwuje się ustąpienie dolegliwości po zabiegach endoskopowego stentowania dróg żółciowych. Możliwe jest leczenie farmakologiczne, które nie zawsze jest jednak skuteczne. Do podstawowych stosowanych leków zaliczamy: żywice jonowymienne, kwas ursodeoksycholowy, związki stymulujące metabolizmy hepatocytów, leki przeciwdepresyjne i antagonistów receptorów opioidowych. W skrajnych przypadkach – przeszczep wątroby. Leki przeciwhistaminowe są nieskuteczne [1,4,14].

■ Świąd mocznicowy

Świąd nerkowy spotykany jest w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek, często u pacjentów dializowanych. Jego występowanie uzależnione jest od wieku chorych, etiologii niewydolności nerek oraz rodzaju dializy. **Ocenia się, że dotyczy ok. 40-70% przypadków chorych dializowanych – zarówno poddanych hemodializom, jak i dializom otrzewnowym.** Objawy zazwyczaj zaczynają się po 6 miesiącach od rozpoczęcia dializ, ale mogą pojawić się przed ich rozpoczęciem. Rzadko stwierdza się świąd po przeszczepie

nerek. Dolegliwości są trudne do leczenia, gdyż możliwości terapeutyczne są ograniczone.

Etiologia jest wieloczynnikowa, ale ciągle pozostaje nieznana. Przypisuje się rolę odkładaniu w skórze związków fosforanu wapnia z uwagi na wtórną nadczynność przytarczyc, towarzyszącą niewydolności nerek. Podkreśla się także udział endogennych peptydów opioidowych oraz towarzyszącej neuropatii [1,4,10,15,16].

Dolegliwości mogą mieć postać ograniczoną albo uogólnioną. Chorzy skarżą się na nadmierną suchą skórę, co wpływa na percepcję świądu. Nie obserwuje się pierwotnych wykwitów skórnych, ale obecne zmiany są wtórne do drapania – przeczasy i zmiany o charakterze świerzbiączki guzkowej [1].

Leczenie stanowi duże wyzwanie. Podstawą są emolienty, miejscowe środki nawadniające i immunomodulujące oraz fototerapia UVB. Zaleca się stosowanie **diety niskobiałkowej**. Następnie wykorzystuje się leki modyfikujące przewodnictwo nerwowe – **gabapentynę i pregabalinę**. W bardzo opornych i ciężkich przypadkach ostatecznym wyjściem jest **przeszczep nerek**, który leczy świąd mocznicowy u większości chorych [17].

■ Świąd w chorobach hematologicznych

Dwie jednostki chorobowe – chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa) oraz **czerwienica prawdziwa** (policytomia prawdziwa) to schorzenia, którym towarzyszy świąd. Może on występować także w innych chorobach hematologicznych.

Czerwienica prawdziwa to choroba mieloproliferacyjna, charakteryzująca się proliferacją trzech linii komórkowych – erytroidalnej, granulocytowej i megakariocytowej. Objawy związane są ze zwiększoną liczbą erytrocytów. Głównie obserwuje się świąd oraz ból stóp lub dłoni, a także powikłania zakrzepowe. W przypadku czerwienicy prawdziwej ok. 70% chorych cierpi na świąd, zwłaszcza po kąpieli, jest to tzw. świąd wodny – pojawia się po 2 do 15 minut po kontakcie z wodą, trwa od 10 minut aż do 2 godzin. U 30% pacjentów jest już obecny w chwili postawienia rozpoznania, a u pozostałych pojawia się wraz z postępem choroby.

Może także na wiele lat poprzedzać klinicznie jawną czerwienicę. Dolegliwości zwykle obejmują kończyny górne i dolne, z oszczędzeniem dłoni, stóp i skóry owłosionej głowy. Patogeneza pozostaje nieznana, sugeruje się jego związek z objętością erytrocytów i liczbą leukocytów. Przypisuje się rolę komórkom tłuszczym, które wydzielają podwyższoną ilość histaminy, interleukiny 31 i leukotrienów. Podstawą leczenia jest leczenie samej choroby. Świąd dobrze odpowiada na małe dawki kwasu acetylosalicylowego, który hamuje degranulację trombocytów. Alternatywą jest paroksetyna, gabapentyna, pregabalina oraz PUVA-terapia. Mało skuteczne są leki przeciwhistaminowe [1,4,18].

Chłoniak Hodgkina to nowotwór krwiotwórczy z obecnością komórek rakowych Reeda-Sternberga. Ten guz limfatyczny stanowi 1% wszystkich nowotworów na świecie i jest najbardziej uleczalnym złośliwym nowotworem wśród dzieci. W przypadku choroby Hodgkina **przewlekły świąd** jest czasami jedynym objawem. Może także występować w przypadku innych postaci chłoniaków niezaiarnicznych oraz białaczek. Dolegliwości spotykane są u ok. 30% pacjentów z ziarnicą złośliwą, 10% z chłoniakami niezaiarnicznymi i 5% z białaczką. W przypadku pierwotnych chłoniaków skóry, głównie chłoniaka T-komórkowego, jest zwykle spotykany i może wyprzedzać manifestację kliniczną choroby. Patogeneza nadal nie jest znana. Wydaje się, że mediatory świądu – interleukina 6 i 31 – mogą być uwalniane do krążenia przez komórki nowotworowe. Leczenie świądu jest dużym wyzwaniem, a **główną zasadą jest leczenie choroby podstawowej**. Zaleca się stosowanie emolientów. Czasami konieczne jest włączenie gabapentyny, mirtazapiny czy glikokortykosteroidów systemowych – deksametazonu i prednizonu [1,4,19,20].

■ Świąd paraneoplastyczny

Przewlekły świąd może być manifestacją złośliwych guzów litych. Jest to wynik układowej odpowiedzi na guza. **Uogólniony lub ograniczony świąd może być jedyną oznaką nowotworu**. Ustępuje wraz z remisją choroby, ale powraca w razie nawro-

tu. Dolegliwości są bardzo uciążliwe. Istnieją doniesienia, że świąd okolicy ano-genitalnej towarzyszy rakowi odbytnicy, prostaty i szyjki macicy. Z kolei świąd uogólniony może być wynikiem raka trzustki, płuc czy rakowiaka. Również kilka chorób dermatologicznych, które są zwiastunami – rewelatorami nowotworu współistnieją z silnym świądem. Do tej grupy zaliczamy: pemfigoid pęcherzowy, pemfigoid paraneoplastyczny, *erythema gyratum repens* i odmianę wysiewną rogowacenia ciemnego złośliwego.

Podstawą leczenia jest terapia choroby nowotworowej. Czasami konieczne jest włączenie leczenia przeciwdepresyjnego czy antagonistów receptorów opioidowych [1,4].

■ Świąd w chorobach endokrynologicznych

Choroby tarczycy to najczęstsze schorzenia endokrynologiczne, które przebiegają ze świądem. Oprócz typowych objawów nadczynności tarczycy, świąd spotyka 4-11% pacjentów i może wynikać z przyspieszonego metabolizmu, zwiększonego przepływu krwi w skórze oraz podwyższonej temperatury ciała. Skóra jest ucieplona, gładka, ale może dojść do powstania otarć, poekrzynki i świerzbiączki.

W przypadku **niedoczynności tarczycy** dolegliwości świądowe są następstwem nadmiernej suchości skóry. **Wtórna nadczynność przytarczycy**, głównie w przebiegu przewlekłej choroby nerek, może współistnieć także ze świądem.

W przypadku **cukrzycy** świąd może być efektem zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ale też powikłań cukrzycowych – obwodowej neuropatii czy przewlekłej kandydozy. Skóra może być czysta, bez zmian chorobowych, z guzkami i lichenifikacją. Niezależnie od przyczyny podstawą leczenia świądu w wyżej wymienionych schorzeniach jest **terapia choroby podstawowej** [1,4].

■ Świąd związany z HIV

Świąd to bardzo częsty objaw zakażenia wirusem HIV, choć prawdziwa częstość występowania nie

jest znana, gdyż nie ma dużych badań epidemiologicznych. U chorych spotyka się wiele przyczyn tych dolegliwości. Zaliczamy do nich nadmierną suchość skóry, infekcję *demodex folliculorum*, świerzbowcem, łojotokowe zapalenie skóry, czy zapalenie mieszków włosowych. Wykwity często są niewielkie, ale z bardzo silnym, uciążliwym świądem, co ma związek z zaburzeniami immunologicznymi. **Świąd może być pierwszym objawem AIDS, jednak pojawia się także w czasie włączenia terapii HAART jako wynik odnowy limfocytów T.** Ulgę przynosi terapia przeciwtretowirusowa oraz leczenie swoiste dla poszczególnych dermatoz [1,4].

■ Podsumowanie

Niejasny patomechanizm układowego świądu, współistnienie wielu chorób internistycznych u jednego chorego oraz polipragmazja stanowią wyzwanie dla każdego lekarza, aby traktować każdego pacjenta indywidualnie pod względem diagnostyki i leczenia świądu. Zawsze należy w pierwszej kolejności poszukiwać przyczyny świądu, gdyż właściwa diagnoza choroby podstawowej umożliwi odpowiednie leczenie przeciwświądowe. © P

Autor korespondujący:
lek. Agnieszka Honisz
agnieszkahonisz@gmail.com
Nadesłano: 24-06-2020

Piśmiennictwo:

- Kaszuła A. Zmiany skórne w chorobach ogólnoustrojowych. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2018.
- Hashimoto T, Yosipovitch G. Itching as a systemic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Aug;144(2):375-380.
- Schedel F, Schürmann C, Metzke D, Ständer S. Prurigo. Clinical definition and classification. *Hautarzt.* 2014 Aug;65(8):684-90.
- Braun-Falco O, Walter HC, Burgdorf, Plewig G, Wolff H.H, Landthaler M. *Dermatologia.* Wydawnictwo Czelej, Lublin 2017. Wyd. III.
- Maruani A, Samimi M, Lorette G. *Prurigo.Presse.Med.* 2009 Jul-Aug;38(7-8):1099-105.
- Wallgren J. Prurigo: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(2):85-95.
- Pereira MP, Nau T, Zeidler C, Ständer S. Chronic prurigo. *Hautarzt.* 2018 Apr;69(4):321-330.
- Mittal A. Cholestatic Itch Management. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:142-8.
- Patel SP, Vasavda C, Ho B, Meixiong J, Dong X3. Cholestatic pruritus: Emerging mechanisms and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Dec;81(6):1371-1378.
- Szczeklik A. *Interna Szczeklika 2019.* Medycyna Praktyczna. Kraków 2019.
- Al-Dury S, Marschall HU. Ileal Bile Acid Transporter Inhibition for the Treatment of Chronic Constipation, Cholestatic Pruritus, and NASH. *Front Pharmacol.* 2018 Aug 21;9:931.
- Shah R, John S. Cholestatic Jaundice (Cholestasis, Cholestatic Hepatitis). StatPearls Publishing; 2019-2020 Jun 4.
- Düll MM, Kremer AE. Management of Chronic Hepatic Itch. *Dermatol Clin.* 2018 Jul;36(3):293-300.
- Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jul;5(7):776-82.
- Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):685-91.
- Robertson KE, Mueller BA. Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm.* 1996 Sep 15;53(18):2159-70.
- Mettang T. Uremic Itch Management. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:133-41.
- Wellauer Atencio M, Goede JS. CME: Polycythemia vera. *Praxis (Bern 1994).* 2019 Sep;108(13):835-842.
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018 Mar;68(2):116-132.
- Faizan M, Kashif RUA, Anwar S, Safdar M. Familial Hodgkin Lymphoma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 01 Sep 2017;27(9):572-573.

Hormonalna terapia zastępcza testosteronem u mężczyzn

Testosterone replacement therapy in men

Edyta Jankowiak, Jakub Kościński, dr hab. n. med. Michał Wiciński Prof. UMK

Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Michał Wiciński

- **Słowa kluczowe:** testosteron, suplementacja, hormonalna terapia zastępcza testosteronem.
- **Keywords:** testosterone, supplementation, testosterone replacement therapy.
- **Abstract:** Testosterone is an essential male hormone required for the developmental growth, sexual differentiation and maintenance of the male phenotype. It also plays a key role in sexual functions and fertility. Testosterone levels decrease with age and due to many systemic diseases, which as a result may lead to the appearance of adverse symptoms of its deficiency. In recent years, there have been many interesting studies indicating that the administration of exogenous testosterone alleviates these adverse symptoms. Testosterone replacement therapy leads to an increase in muscle mass and muscle strength, improve bone mineral density, and reduces body fat. Moreover testosterone improves mood, reduces depression symptoms and increases libido and sexual performance. Testosterone has been shown to be safe to use as directed and at therapeutic doses. Testosterone therapy has been associated with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia or obstructive sleep apnea, however, there are currently no unequivocal randomized clinical trials confirming this correlation.

■ Wprowadzenie

Testosteron jest głównym męskim hormonem płciowym, niezbędnym do różnicowania płciowego i rozwoju oraz utrzymania męskiego fenotypu. Pełni także kluczową rolę w męskich funkcjach rozrodczych i seksualnych. Podobnie jak u kobiet w okresie menopauzy, u mężczyzn z wiekiem lub w następstwie procesów chorobowych dochodzi do zmian hormonalnych. Po 40. r.ż. stężenie testosteronu obniża się o 2-4% na rok. Niedobór testosteronu może być bezobjawowy, ale z upływem czasu często prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych, takich jak zmniejszenie masy mięśniowej i siły mięśni, utrata masy kostnej, osteoporoza oraz wzrost zawartości tkanki tłuszczowej. Mogą towarzyszyć temu także objawy ze sfery psychicznej – zmniejszenie libido, problemy z pamięcią,

trudności z koncentracją, bezsenność, złe samopoczucie, które trudno będzie jednoznacznie zdiagnozować, a w istotny sposób wpływają one na pogorszenie jakości życia [1].

Wraz ze wzrostem średniej długości życia mężczyzn na całym świecie i rosnącym problemem andropauzy, zainteresowanie testosteronem znacząco wzrosło. Na wzór hormonalnej terapii zastępczej u kobiet rozpoczęto stosowanie podobnej u mężczyzn.

Hormonalna terapia zastępcza testosteronem polega na egzogennym podaniu testosteronu, którego zadaniem jest przywrócenie fizjologicznego stężenia testosteronu u mężczyzny z jego niedoborem. Badania pokazują, że wyrównanie niedoborów testosteronu znacząco łagodzi pojawiające się objawy kliniczne [2].

■ Podział preparatów testosteronu ze względu na drogę podania

Obecnie dostępnych jest wiele sposobów podaży testosteronu. Ze względu na drogę podania wyróżnia się formę: doustną, domięśniową, przezskórną, podjęzykową i podpoliczkową, podskórną oraz donosową. Porównanie opisanych poniżej metod przedstawiono w tab. nr 1.

Podanie doustne

Obecnie jedyną powszechnie zaakceptowaną w Stanach Zjednoczonych i Europie doustną formą testosteronu jest **undecylenian testosteronu**. W głównej mierze wchłania się on przez układ limfatyczny i charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa. Jednakże podaż doustna nie zapewnia stałego, stabilnego stężenia testosteronu w krwi [3].

Iniekcje domięśniowe

Dostępne są cztery rodzaje preparatów w postaci zawiesiny olejowej zawierającej testosteron:

- propionian testosteronu,
- enantan testosteronu,
- cypionat testosteronu,
- undecylenian testosteronu.

Różnią się one długością dodatkowego łańcucha węglowego, powstałego po estryfikacji węgla 17 β naturalnego testosteronu. Najdłuższy dodatkowy łańcuch węglowy posiada undecylenian testosteronu, co przekłada się na najdłuższe jego działanie spośród ww. preparatów [4].

Krótko działający cypionat i enantan doprowadzają do ponadfizjologicznych, a następnie niższych od fizjologicznych fluktuacji stężenia testosteronu. Prowadzi to do efektu zwanego *roller coaster* – naprzemiennie pojawiają się objawy niepożądane związane z supramaksymalnym stężeniem, a następnie powracają objawy związane z niedoborem testosteronu. Iniekcje cypionatu i enantanu są wymagane co 2-3 tygodnie, natomiast iniekcje undecylenianu w dawce 1000 mg co 3 miesiące [5].

Podaż przezskórna

W podaży przezskórnej wykorzystuje się **plastry** naklejane na skórę pleców, brzucha, ramion oraz ud.

Ograniczeniami terapii przezskórnej są problemy związane z niewystarczającym przyleganiem plastra, a także przerywanie terapii przez pacjentów spowodowane występowaniem u nich podrażnień skóry.

Zaletami stosowania terapii zastępczej w formie plastrów są: nieinwazyjna i łatwa aplikacja, szybka odwracalność po usunięciu plastra oraz niewielkie okołodobowe wahania stężenia testosteronu. Ponadto obecność zewnętrznej warstwy okluzyjnej uniemożliwia transfer leku na inne osoby [4].

Kolejnym sposobem znajdującym zastosowanie wśród terapii przezskórnych jest lek w postaci **żelu** lub **plynu** stosowany bezpośrednio na skórę. W celu zminimalizowania ryzyka transferu na inne osoby rekomendowane jest stosowanie preparatu na obszary, które będą osłonięte ubraniem [6]. Do zalet tego rodzaju podaży należą: łatwość użycia, mniejsze podrażnienia skóry niż w przypadku stosowania plastrów, a także bardziej stabilne stężenie testosteronu, niż uzyskuje się w przypadku stosowania iniekcji domięśniowych.

Podaż podjęzykowa i podpoliczkowa

Podjęzykowa forma testosteronu jest absorbowana szybko do krążenia, gdzie testosteron ulega odłączeniu od cząsteczki nośnikowej. Uznaje się, że ta forma podaży ma dobry potencjał terapeutyczny, a także umożliwia osiągnięcie fizjologicznych stężeń testosteronu w krwi [7].

Dzięki **podpoliczkowej formie** leku możliwe jest osiągnięcie fizjologicznych stężeń testosteronu w ciągu 4 godzin od aplikacji, a także utrzymanie ich do 24 godzin przy stosowaniu 2 razy dziennie. Przerwanie stosowania formy podpoliczkowej sprawia, że stężenie testosteronu spada w ciągu 2-4 godzin, co zapewnia szybką odwracalność działania. Innymi zaletami

tego rodzaju podaży są jej nieinwazyjność oraz minimalne ryzyko transferu na inne osoby [8].

Podaż podskórna

Implanty podskórne mają najdłuższy czas trwania działania. Charakteryzują się mechanizmem uwalniania wykazującym kinetykę rzędu zerowego (ilość uwalnianej substancji w jednostce czasu nie zależy od aktualnego jej stężenia w postaci leku), ponadto zapewniają stabilne stężenie testosteronu przez okres od 4 do 7 miesięcy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: wypadnięcie implantu, infekcja miejscowa, krwawienie oraz zwłóknienie miejsca wszczepienia implantu [9].

Podaż donosowa

W Stanach Zjednoczonych ta forma została dopuszczona do użytku w 2014 r. Produkt w postaci **żelu donosowego** powinien być podawany 3 razy dziennie co 6 do 8 godzin. Absorpcja możliwa jest przez błonę śluzową nosa, brak efektu pierwszego przejścia, a C_{max} jest osiągane w ciągu 40 minut od podaży [10]. Działania niepożądane obecne u więcej niż 3% osób obejmują: wzrost stężenia PSA, ból głowy, nieżyt i krwawienia z nosa, dyskomfort, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli oraz tworzenie strupów. Żel donosowy z testosteronem jest nieinwazyjną i prostą metodą podaży z małą dawką dobową oraz brakiem możliwości transferu leku na inne osoby [4].

Diagnostyka

Hipogonadyzm może zostać zdiagnozowany u mężczyzn, u których stale występują objawy związane z niedoborem androgenów oraz stwierdza się obniżone stężenie testosteronu w co najmniej dwóch próbach wykonanych w godzinach porannych. Próbkę powinny być pobrane pomiędzy godziną 7:00 a 11:00, najlepiej na czczo. U pacjenta należy wykluczyć ostry stan zapalny, depresję, niedoczynność tarczycy, alkoholizm, a także spożywanie takich leków jak: kortyko-

steroidy, cymetydyna, spironolakton, digoksyna, analgetyki opioidowe, antydepresanty oraz leki przeciwgrzybicze [11].

Nie istnieje określony poziom testosteronu, przy którym należałoby wdrożyć terapię zastępczą. Badania wykazują jednak, że objawy jego niedoboru są ściśle związane z jego stężeniem:

- spadek libido oraz ogólnej aktywności życiowej, a także wzrost ryzyka otyłości są szczególnie zauważalne przy spadku poniżej 349 ng/dL;
- nasilenie nastroju depresyjnego, problemy z koncentracją i snem pojawiają się przy spadku poniżej 288 ng/dL;
- zaburzenia erekcji i uderzenia gorąca pojawiają się przy spadku poniżej 230 ng/dl) [12,13].

Badania epidemiologiczne sugerują, aby za punkt odcięcia uznać **350 ng/dL całkowitego stężenia testosteronu** dla różnicowania poziomu prawidłowego i poziomu prawdopodobnie związanego z niedoborem [14]. Jednak nie wszystkie wytyczne się z tym pokrywają. Zaktualizowane wytyczne Endocrine Society z 2010 r. sugerują że stężenia testosteronu **poniżej 300 ng/dL** dają większe prawdopodobieństwo powiązania z objawami niedoboru testosteronu.

Lekarzom klinicyzom zalecono jednak odwoływanie się do indywidualnych zakresów referencyjnych laboratoriów przeprowadzających badania [15]. Z drugiej strony ICSM (International Consultation for Sexual Medicine) i wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego zgadzają się, że największe korzyści z terapii zastępczej odniosą mężczyźni z objawami niedoboru testosteronu oraz jego stężeniem poniżej 230 ng/dL, a mężczyźni z objawami oraz stężeniem mniejszym niż 350 ng/dL mogą nie odnieść korzyści [16,17].

Zaktualizowane wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego jako punkt odcięcia przyjęły wartość testosteronu całkowitego 350 ng/dL jako najniższy prawi-

Tabela 1. Porównanie form podaży testosteronu [1-10]

Sposób podaży	Dawkowanie	Zalety	Wady
Doustna	2-6 kaps. co 6 godzin (237-396 mg/ dobę)	Wchłaniany głównie przez układ limfatyczny (wysoki profil bezpieczeństwa)	Nie zapewnia stałego, stabilnego stężenia testosteronu we krwi
Iniekcje domięśniowe: cypionat, enantan	50-400 mg co 2-4 tygodnie	Preparat krótko działający, co umożliwia odstawienie leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych	Możliwe wahania stężenia testosteronu
Iniekcje domięśniowe: undecylenian	750 mg w 1. dzień terapii, 750 mg po 4 tygodniach, następnie 750 mg co 10 tygodni	Stabilne stężenie testosteronu	Preparat długo działający, co uniemożliwia przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Przezsłonna (plaster)	4 mg/dzień aplikowane na noc	Stabilne stężenie testosteronu, utrudniony transfer na inne osoby	Podrażnienie skóry w miejscu aplikacji
Przezsłonna (żel, płyn)	40-60 mg/dzień	Łatwa aplikacja i mniej podrażnień skóry niż w przypadku plastrów	Ryzyko transferu na inne osoby
Podjęzykowa	2,5-5 mg co 8 godzin	Szybkie wchłanianie, fizjologiczne stężenie testosteronu	Lokalne podrażnienie, konieczność stosowania 3 razy na dobę
Podpoliczkowa	30 mg co 12 godzin	Szybka i łatwa odwracalność, fizjologiczne stężenie testosteronu	Konieczność stosowania 2 razy na dobę
Podskórna	Implant 150-450 mg co 3-6 miesięcy	Stabilne stężenie testosteronu przez okres od 4 do 7 miesięcy	Ryzyko zakażenia i wypadnięcia implantu
Donosowa	11 mg do każdej dziurki nosa, 3 razy na dobę	Nieinwazyjna i prosta metoda podaży, brak możliwości transferu na inne osoby	Konieczność stosowania 3 razy na dobę, podrażnienie błony śluzowej

dłowy wynik dla młodych, zdrowych mężczyzn [11].

Oprócz wyników badań laboratoryjnych konieczne do rozpoznania hipogonadyzmu wymagającego farmakoterapii jest stwierdzenie **objawów niedoboru androgenów**. Najczęstszymi objawami klinicznymi związanymi z obniżonym stężeniem testosteronu są spadek libido i aktywności seksualnej, a także zaburzenia wzrodu oraz uderzenia gorąca. Inne objawy hipogonadyzmu to: spadek masy mięśniowej i siły, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, spadek

gęstości mineralnej kości oraz osteoporoza, łagodna niedokrwistość, ginekomastia i zmniejszone owłosienie ciała [1].

Wpływ testosteronu na organizm męczyzny

Kości i mięśnie

Molekularny mechanizm działania testosteronu na mięśnie nie jest dokładnie znany. Testosteron zwiększa proliferację mezenchymalnych komórek pluripotencjalnych i ich różnicowa-

nie w linię miogeniczną oraz hamuje powstawanie adipocytów. Dodatkowo stymuluje replikację komórek satelitarnych, syntezę białek mięśniowych i hamuje degradację białek mięśni, co prowadzi do hipertrofii włókien mięśniowych. Testosteron nasila działanie hormonu wzrostu (GH) oraz IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1). IGF-1 jest silnym hormonem anabolicznym, który bezpośrednio zwiększa transkrypcję anabolicznych genów poprzez szlak AKT/mTOR, co dodatkowo może nasilać syntezę białek mięśniowych [25].

Testosteron wywiera silne działanie androgenne i anaboliczne. Fakt ten wykorzystywany jest przez sportowców stosujących substancje dopingujące będące często androgenami. **Androgeny** zwiększają proliferację i zmniejszają apoptozę głównych komórek kościotwórczych – osteoblastów, które odgrywają istotną rolę w przebudowie kości, takiej jak wytwarzanie białek macierzy kostnej, a także mineralizacja kości. Niedobór androgenów prowadzi do znacznego wzrostu populacji osteoklastów, co nasila utratę masy kostnej [18].

Osteoporoza wywoływana różnymi czynnikami, głównie zaburzeniami hormonalnymi i starzeniem się, jest najczęstszą przewlekłą metaboliczną chorobą kości. Statystyki pokazują, że zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych 20% mężczyzn po 50. r.ż. doświadczy złamania osteoporotycznego [19].

Częstość występowania osteopenii, osteoporozy i złamań z nią związanych jest większa u osób z hipogonadyzmem [20]. W badaniach u mężczyzn z hipogonadyzmem (Behre i in. [20], Basurto i in. [21]) wykazano, że niezależnie od wieku terapia testosteronem znacząco zwiększa gęstość mineralną kości (BMD) i prowadzi do wzrostu stężenia testosteronu we krwi.

Hormonalna terapia zastępcza może być także skuteczna w leczeniu wrodzonych zaburzeń hormonalnych. Jo i in. zaobserwowali normalizację poziomu testosteronu we krwi i poprawę BMD po leczeniu u mężczyzn z zespołem Klinefeltera [22].

Wraz z wiekiem dochodzi do zmian proporcji i budowy ciała, które charakteryzują się wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej i spadkiem beztłuszczowej masy ciała. Badania statystyczne pokazują, że niski poziom testosteronu koreluje z istotnie mniejszą masą mięśniową w stosunku do osób z fizjologicznym poziomem hormonu.

Interesującym faktem jest, że u starszych mężczyzn z sarkopenią istnieje możliwość ograniczenia ubytku masy mięśniowej, jeśli zostanie przywrócony fizjologiczny poziom testosteronu [23]. Spadek poziomu testosteronu wiąże się także z obniżeniem sprawności motorycznej i ze wzrostem ryzyka upadków [24].

Hormonalna terapia androgenowa może być skuteczna w odwracaniu niekorzystnych zmian w organizmie pojawiających się z wiekiem i związanych z nimi chorób. Storer i in. wykazali, że podawanie testosteronu prowadzi do przyrostu masy mięśniowej oraz siły mięśni, ale nie zwiększenia wytrzymałości fizycznej, a efekt ten zależny jest od dawki [26]. Srinivas-Shankar i in. badając mężczyzn > 65. r.ż. w słabej kondycji fizycznej, zaobserwowali, że leczenie testosteronem zmniejsza utratę masy mięśniowej, a ponadto prowadzi do poprawy ogólnej budowy ciała, jakości życia oraz wytrzymałości fizycznej [27].

Libido

Zadowolające życie seksualne jest ważnym aspektem życia w kontekście dobrego samopoczucia wśród dorosłych. Niski poziom satysfakcji seksualnej może wiązać się z depresją, ponadto negatywnie wpływa na trwałość i jakość związków partnerskich, a także globalnie na jakość życia. Mężczyźni bardziej aktywni seksualnie charakteryzują się wyższym stężeniem wolnego testosteronu [28].

Zaobserwowano, że u starszych mężczyzn do utrzymania libido i prawidłowej erekcji niezbędne są **wyższe stężenia testosteronu** w porównaniu do ludzi młodych. Z wiekiem dochodzi do fizjologicznego spadku poziomu testosteronu, a współwystępowanie chorób

przewlekłych może znacznie nasilać ten proces [29].

Erekcja jest procesem zależnym od androgenów. Według badania Massachusetts Male Ageing Study z wiekiem zwiększa się ryzyko zaburzeń erekcji z 1,2% rocznie u mężczyzn w wieku 40–49 lat do 4,6% dla mężczyzn w wieku od 60 do 69 lat [30]. Hipogonadyzm koreluje z wyraźnym zmniejszeniem częstotliwości, amplitudy i sztywności erekcji. U starszych mężczyzn z niskim libido i niskim poziomem testosteronu obserwuje się poprawę popędu seksualnego i aktywności seksualnej w odpowiedzi na leczenie testosteronem [31].

Testosteron powoduje wzrost aktywności syntazy tlenku azotu (NO), który prowadzi do rozszerzenia ciał jamistych i napływu krwi, a w rezultacie erekcji. Wykazano synergistycznie działanie testosteronu oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5-I), które również działają za pośrednictwem NO. Testosteron jest skuteczny w leczeniu zarówno łagodnych zaburzeń erekcji, jak i zaburzeń erekcji u mężczyzn niereagujących na inhibitory PDE5-I [32]. Badanie START wykazało, że zastosowanie testosteronu w postaci żelu prowadzi do poprawy libido i sprawności seksualnej, wzrostu liczby spontanicznych erekcji (w ciągu dnia i nocy), czasu ich trwania oraz zwiększa satysfakcję mężczyzn ze stosunku [33].

Nastrój, depresja

Niedobór testosteronu może prowadzić do obniżenia witalności i radości z życia, poczucia ciągłego zmęczenia, zaburzeń poznawczych, uderzeń gorąca oraz bezsenności [34].

Badanie przeprowadzone na grupie 830 mężczyzn w średnim wieku 70 lat wykazało, że niskie stężenie testosteronu koreluje z obniżeniem nastroju i bardziej nasilonymi objawami depresji [35].

Przyпуска się, że niski poziom testosteronu u starszych mężczyzn może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Zaobserwowano także, że 40% pacjen-

tów, którzy nie reagują na klasyczną terapię depresji, posiadało obniżone stężenie testosteronu we krwi [36].

Wysokie dawki testosteronu prowadzą do wzrostu aktywności transportera dla serotoniny (SERT), będącego punktem uchwytu wielu leków antydepresyjnych, takich jak SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny). Metaanaliza 16 badań, w których uczestniczyło łącznie 944 mężczyzn z hipogonadyzmem, wykazała, że terapia testosteronem prowadzi do poprawy wyników leczenia zarówno dystymii i lekkiej depresji, jak i ciężkiej depresji [37]. Podobne efekty zaobserwowano u osób z zaburzeniami poziomu testosteronu niezwiązanymi z hipogonadyzmem.

Poza ciężkimi epizodami depresji, **większość badań potwierdza skuteczność testosteronu w łagodzeniu objawów depresji**. Terapia testosteronem zmniejsza uczucie zmęczenia, jednocześnie nie powoduje wzrostu pobudzenia i agresji u mężczyzn, którzy wcześniej nie prezentowali takich zaburzeń. Wpływa też nieznacznie na poprawę nastroju. Leczenie mężczyzn z hipogonadyzmem zwiększa ich witalność, poprawia samopoczucie oraz relacje interpersonalne, ponadto zmniejsza nasilenie negatywnych cech, takich jak gniew, nerwowość oraz drażliwość [38]. Wyniki badań nie są jednak jednomyślne. Spitzer i in. oraz Kim i in. nie zaobserwowali istotnej poprawy nastroju po kuracji testosteronem [39,40].

Cukrzyca, zespół metaboliczny, układ sercowo-naczyniowy

Wiele komponentów zespołu metabolicznego, takich jak otyłość, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki glukozy, sprzyja obniżeniu stężenia testosteronu w osoczu oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) [41]. Wykazano, że niski poziom testosteronu u mężczyzn z DM2 koreluje ze zwiększoną śmiertelnością w tej grupie. Badanie retrospektywne przeprowadzone na 1031 mężczyznach z hipogonadyzmem, z których 372 przyjmowało terapię testosteronem, wyka-

zało, że śmiertelność w tej grupie była o 11% niższa w stosunku do nieleczonych. Najkorzystniejsze efekty zaobserwowano u młodszych mężczyzn i mężczyzn z DM2. Hormonalna terapia zastępcza wpływa na zmniejszenie insulinooporności i poprawę kontroli glikemii [42].

Otyłość brzuszna sprzyja obniżeniu stężenia testosteronu w osoczu, co predysponuje do nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej i zmniejszonej ilości beztłuszczowej masy ciała. Istnieją dowody sugerujące, że występuje odwrotna zależność między stężeniem testosteronu w surowicy a stopniem otyłości u mężczyzn [43].

Testosteron stymuluje lipolizę i zmniejsza syntezę kwasów tłuszczowych. Mężczyźni z niskim poziomem testosteronu mają zwykle wyższy poziom cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz są bardziej narażeni na występowanie dyslipidemii [44]. Podanie egzogenne testosteronu prowadzi do obniżenia stężenia LDL oraz trójglicerydów, jednak nie wpływa negatywnie na stężenie HDL. Niekorzystna korelacja pomiędzy poziomem testosteronu a LDL u osób z chorobą sercowo-naczyniową pozwala przypuszczać, że niski poziom testosteronu sprzyja rozwojowi miażdżycy [45].

Badania epidemiologiczne wykazały, że **niskie stężenia testosteronu w surowicy są związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i śmiertelnością**. W porównaniu do mężczyzn nieleczonych, hormonalna terapia zastępcza wpływa na zmniejszenie śmiertelności u mężczyzn z niedoborem testosteronu i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto łagodzi niedokrwienie mięśnia sercowego u osób z chorobą wieńcową oraz poprawia wydolność u mężczyzn z zastoinową niewydolnością serca [46].

Pojawiają się także nieliczne badania sugerujące, że hormonalna terapia zastępcza może zwiększać śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, szczególnie u mężczyzn > 75. r.ż., jednakże badaniom tym zarzuca się znaczne uchybienia metodologiczne [47,48].

■ Działania niepożądane i przeciwwskazania

Łagodny rozrost prostaty (BPH), objawy z dolnych dróg moczowych (LUTS)

Łagodny rozrost prostaty (BPH) występuje u ok. 50% mężczyzn w wieku 50 lat i 90% mężczyzn w wieku powyżej 80 lat [49]. Dihydrotestosteron (DHT), wysoce aktywny metabolit powstały na drodze aromatyzacji z testosteronu, odpowiedzialny jest za aktywację receptorów androgenowych, która stymuluje rozrost prostaty. Starsze badania wykazywały, że podawanie egzogenne testosteronu prowadziło do zwiększania objętości prostaty [50,51]. Jednakże obecnie większość badań nie wykazuje negatywnego wpływu egzogennych androgenów na PSA (swoisty antygen sterczowy) lub objętość prostaty u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem [52]. W randomizowanym badaniu 44 mężczyzn z hipogonadyzmem Marks i wsp. nie zaobserwowali znaczącego wzrostu poziomu testosteronu lub DHT w tkance prostaty w czasie leczenia testosteronem [53].

Różnice objętości prostaty u osób leczonych i nieleczonych testosteronem nie były istotne statystycznie [54]. Szczególna ostrożność jest wskazana u mężczyzn ze skrajnie niskimi stężeniami testosteronu. BPH jest jednym z czynników mogących nasilać objawy z dolnych dróg moczowych (LUTS). Hipogonadyzm jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju LUTS. Obecne dowody sugerują, że **hormonalna terapia zastępcza nie nasila LUTS**, a nawet może je łagodzić [55].

Rak prostaty

Częstość występowania raka prostaty jest znacznie mniejsza u osób z hipogonadyzmem, jednak jeśli już wystąpi – rokowanie jest złe [56].

Całkowita supresja androgenów poprzez kastrację, jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka prostaty, prowadzi do znacznie regresji nowotworu [57]. Na tej podstawie wysu-

nięto teorię, że wysoki poziom androgenów może być istotnym czynnikiem raka prostaty. Krótkoterminowe badania randomizowane dowodzą, że testosteron nie wpływa na zmianę struktury histologicznej prostaty oraz nie powoduje wzrostu poziomu testosteronu i DHT w prostacie [58].

Z powodu braku dużych randomizowanych badań klinicznych **nie ma obecnie ostatecznych dowodów na to, że podawanie egzogenego testosteronu zwiększa ryzyko wystąpienia raka prostaty** [59]. Dostępne badania sugerują, że z perspektywy onkologicznej bezpieczne jest rozpoczęcie hormonalnej terapii testosteronem u mężczyzn z niedoborem tego hormonu, u całkowicie wyleczonych z raka prostaty lub z negatywnym wywiadem onkologicznym.

U mężczyzn z aktywną chorobą nowotworową lub podlegających aktywnemu nadzorowi onkologicznemu hormonalna terapia testosteronem jest bezwzględnie przeciwwskazana [60]. U mężczyzn z objawami niedoboru testosteronu po chirurgicznym leczeniu raka gruczołu krokowego lub po całkowitym leczeniu radio- albo brachyterapią bez oznak aktywnej choroby nowotworowej (prawidłowe PSA, brak zmian w badaniu odbytnicy, brak przerzutów do kości i innych narządów) można rozważyć ostrożne wdrożenie terapii. Nie powinno rozpoczynać się leczenia testosteronem przed upłynięciem roku od zakończenia terapii lub u pacjentów z objawami wznowy nowotworu [61,62].

Policytomia

Potencjalne mechanizmy wyjaśniające związek między testosteronem a polycytemią obejmują wpływ testosteronu na hepcydynę i gospodarkę żelaza, ale przede wszystkim na wzrost syntezy erytropoetyny. W badaniach naukowych jednoznacznie wykazano znaczący, ponadtrzykrotny wzrost ryzyka polycytemii u mężczyzn poddanych hormonalnej terapii zastępczej testosteronem w stosunku do osób nieleczonych. W wyniku polycytemii mogą pojawić się objawy wynikające z nadmiernej lepkości krwi, takie jak ból głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia i parestezje.

Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem należy zbadać wyjściową wartość hematokrytu, a następnie kontrolować je w czasie leczenia. **U pacjentów z objawami polycytemii oraz hematokrytem powyżej 54% należy przerwać terapię** [63].

Pozostałe skutki uboczne mogące pojawić się w przebiegu terapii testosteronem zostały przedstawione w tab. nr 2.

Podsumowanie

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej testosteronem łagodzi niekorzystne efekty niedoboru androgenów, co w znaczący sposób może wpływać na poprawę jakości życia pacjenta.

Przed przepisaniem testosteronu należy poinformować pacjenta o jego potencjalnych ne-

Tabela 2. Przeciwwskazania do leczenia testosteronem i potencjalne działania niepożądane

Przeciwwskazania	Potencjalne skutki uboczne
Rak gruczołu krokowego	Rak gruczołu krokowego
Rak piersi	Ginekomastia/rak piersi
Guzek prostaty lub PSA > 4 ng/ml lub PSA > 3 ng/ml i wysokie ryzyko raka prostaty	Łagodny rozrost gruczołu krokowego
Hematokryt > 54%	Policytomia
Ciężkie objawy ze strony dolnych dróg moczowych	Obturacyjny bezdech senny
Ciężki bezdech nocny	Trądzik
Ciężka przewlekła niewydolność serca NYHA IV	Retencja płynów
Niepłodność męska, ale chęć posiadania dzieci	Choroba sercowo-naczyniowa

gatywnych działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić. Terapię testosteronem powiązano z rakiem prostaty, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, czy obturacyjnym bezdechem sennym, jednakże nie ma obecnie jednoznacznych randomizowanych badań klinicznych potwierdzających tę korelację.

Odpowiednio wyselekcjonowana grupa pacjentów, bez czynników ryzyka, będących pod stałą kontrolą lekarza, w większości osiągnie pozytywne korzyści leczenia w postaci zwiększenia poziomu energii, libido, masy mięśniowej, funkcji poznawczych i gęstości kości.

W związku z korzystnym działaniem testosteronu na gospodarkę węglowodanową trwają badania mające ocenić możliwość wykorzystania tego hormonu w leczeniu cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego u mężczyzn.

Rosnąca świadomość społeczeństwa i zainteresowanie tematem hormonalnej terapii zastępczej u mężczyzn w najbliższych latach może doprowadzić do dalszego rozwoju, a w rezultacie powszechnej dostępności tej metody na wzór hormonalnej terapii zastępczej u kobiet. © P

Autor korespondujący:
Edyta Jankowiak
edytajankowiak@o2.pl
Nadesłano: 02-05-2020

Piśmiennictwo:

- Miah S, Tharakan T, Gallagher KA, Shah TT, Winkler M, Jayasena CN, Ahmed HU, Minhas S. The effects of testosterone replacement therapy on the prostate: a clinical perspective. *F1000Res*. 2019;8. doi: 10.12688/f1000research.16497.1.
- Corona G, Sforza A, Maggi M. Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. *World J Mens Health*. 2017 Aug;35(2):65-76. doi: 10.5534/wjmh.2017.35.2.65.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) – FDA approves new oral testosterone capsule for treatment of men with certain forms of hypogonadism, 27 March 2020.
- Shoskes JJ, Wilson MK, Spinner ML. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Transl Androl Urol*. 2016 Dec;5(6):834-843. doi: 10.21037/tau.2016.07.10. Review.
- Yassin AA, Haffjee M. Testosterone depot injection in male hypogonadism: a critical appraisal. *Clin Interv Aging*. 2007;2(4):577-90. Review.
- Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009;4:397-412. doi: 10.2147/cia.s4466.
- Salehian B, Wang C, Alexander G, Davidson T, McDonald V, Berman N, Dudley RE, Ziel F, Swerdloff RS. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Dec;80(12):3567-75. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530600.
- Korbonits M, Slawik M, Cullen D, Ross RJ, Stalla G, Schneider H, Reincke M, Bouloux PM, Grossman AB. A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, striant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2039-43. doi: 10.1210/jc.2003-030319.
- Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Influence of implantation

- site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Oct;55(4):531-6. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01357.x.
- Natesto™ [package insert]. Malvern (PA): Endo Pharmaceuticals; May 2015.
- Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. Guidelines on male hypogonadism. *Eur Assoc Urol* 2017.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
- Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3813-7. doi: 10.1210/jc.2004-0143.
- Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, Wang PY, Nielson C, Wu F, Tajar A, Labrie F, Vesper H, Zhang A, Ullor J, Singh R, D'Agostino R, Vasani RS. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;96(8):2430-9. doi: 10.1210/jc.2010-3012.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdlow RS, Montori VM. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354. Review.
- Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, Allan CA, Ly LP, Conway AJ, McLachlan RI, Handelsman DJ. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov;77(5):755-63. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04432.x.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008 Nov;159(5):507-14. doi: 10.1530/EJE-08-0601.
- Clarke BL, Khosla S. Androgens and bone. *Steroids*. 2009 Mar;74(3):296-305. doi: 10.1016/j.steroids.2008.10.003.
- Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrh.2016.048. Epub 2016 Dec 30.
- Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Aug;82(8):2386-90. doi: 10.1210/jcem.82.8.4163.
- Basurto L, Zarate A, Gomez R, Vargas C, Saucedo R, Galván R. Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. *Aging Male*. 2008 Sep;11(3):140-5. doi: 10.1080/13685530802273715.
- Jo DG, Lee HS, Joo YM, Seo JT. Effect of testosterone replacement therapy on bone mineral density in patients with Klinefelter syndrome. *Yonsei Med J*. 2013 Nov;54(6):1331-5. doi: 10.3349/yjm.2013.54.6.1331.
- Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Gilkinson C, Jiang J, Achacosa A, Lieberman SA, Tipton K, Wolfe RR, Urban RJ. Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 Mar;282(3):E601-7. doi: 10.1152/ajpendo.00362.2001.
- Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle AW, Center JR, Eisman JA, Seibel MJ. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 14;168(1):47-54. doi: 10.1001/archinternmed.2007.2.
- Vingren JL, Kraemer WJ, Ratamess NA, Anderson JM, Volek JS, Maresh CM. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. *Sports Med*. 2010 Dec 1;40(12):1037-53. doi: 10.2165/11536910-000000000-00000.
- Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, Singh AB, Dzekov C, Dzekov J, Bhasin S. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Nov;56(11):1991-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01927.x.
- Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, Wu FC. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):639-50. doi: 10.1210/jc.2009-1251.

Całość piśmiennictwa dostępna na www.gabinetprywatny.pl



„Nie ma prawdziwej wolności bez wolnych zawodów”

Jacek Danowski 1992



Redaktor naczelny:

dr n. med. Paweł Lewek

e-mail: plewek@gabinetprywatny.pl

Dyrektor naczelny:

Piotr Doroba

e-mail: pdoroba@medyk.com.pl

Sekretarz wydawnictwa:

Alicja Paciorek-Kolbus

e-mail: apkolbus@medyk.com.pl

Dział reklamy i ogłoszeń:

Monika Strzałkowska (kierownik działu)

e-mail: mstrzalkowska@medyk.com.pl

e-mail: reklama@medyk.com.pl

Dział graficzny:

e-mail: dtp@medyk.com.pl

Główna księgową:

Elżbieta Nurzyńska

Wydawca

Medyk Sp. z o.o. www.medyk.com.pl

Adres do korespondencji

Redakcja „Gabinet Prywatny”

Warszawska 31, 05-092 Łomianki, Polska

e-mail: redakcja@gabinetprywatny.pl

tel.: 22 666 43 32 | 22 664 04 51 | 801 554 542

CENIMY PAŃSTWA PRYWATNOŚĆ!

Szanowni Państwo, Drodzy Czytelnicy,

Informujemy, że od dnia 25 maja 2018 r. obowiązują przepisy Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) w sprawie ochrony danych osobowych, znane powszechnie jako RODO. Wydawnictwo Medyk Sp. z o.o. od początku dokłada wszelkich starań, aby chronić Państwa dane osobowe. Realizacja wymogów Rozporządzenia naturalnie wpisuje się w naszą Politykę Prywatności. Informację dlaczego, jak i w jakim celu przetwarzamy dane osobowe znajdziesz w naszej Polityce Prywatności, zamieszczonej na stronie wydawnictwa Medyk: medyk.com.pl oraz na stronie czasopisma „Gabinet Prywatny”: gabinetprywatny.pl.pl. Administratorem Państwa danych osobowych jest wydawnictwo Medyk Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie, NIP 5260204920. Dziękujemy za zaufanie!

PRENUMERATA

Cena prenumeraty rocznej 90 zł brutto

Cena wersji elektronicznej 60 zł brutto

(w tym VAT 8%)

Prenumeratę mogą Państwo zamówić:

- telefonicznie: **22 666 43 32-35**
infolinia **801 55 45 42** (linia ulgowa)
- pocztą pod adresem redakcji
- korzystając z naszej strony internetowej:
www.gabinetprywatny.pl
- e-mail: **prenumerata@gabinetprywatny.com.pl**

Dokonując wpłaty na konto bankowe

PKO BP S.A. Warszawa

Nr 16 1020 1185 0000 4002 0088 9766

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. Przekazywanie, kopiowanie lub powielanie w jakiegokolwiek formie, w całości lub części, bez pisemnej zgody wydawcy jest zabronione. Reklamy i ogłoszenia dotyczące leków wydawanych na receptę (Rx) oraz stosowanych w leczeniu zamkniętym (Lz) są skierowane tylko do lekarzy, którzy posiadają uprawnienia niezbędne do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (DzU Nr 126, poz. 1381, z późn. zmianami i rozporządzeniami).

Informacja dla Autorów:

Publikacje należy przysyłać na e-mail: gp@medyk.com.pl. Regulamin publikowania prac oraz zasady ich recenzowania znajdują się na stronie www.gabinetprywatny.com.pl

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

Czasopismo indeksowane w bazach: IC, PBL

Informujemy, że wersja elektroniczna czasopisma „Gabinet Prywatny” jest wersją pierwotną.

ISSN 2353-8600 (wersja elektroniczna)

ISSN 1230-4719 (wersja drukowana)

Nakład do 10 000 egz.

© Copyright® Medyk Sp. z o.o.

® Znak odpatności

gabinetprywatny.pl domena lekarzy aktywnych



Floradix® KINDERVITAL®

W TROSCE O ZDROWIE TWOJEGO DZIECKA



- Zawiera 9 witamin w tym witaminę D oraz wapń niezbędne dla zdrowych kości i zębów.
- Polecany wszystkim dzieciom w okresie wzrostu.
- Wspomaga rozwój młodego organizmu, dostarcza mu energii i siły.
- Produkt w 100% naturalny, smaczny, dzieci go lubią!



Suplement diety

Naturalne toniki Floradix® 100 lat zaufania w Niemczech.
Teraz także w Polsce.

Salus

Naturalna ochrona zdrowia od 1916 roku



Infolinia: 881 21 21 84

[fb.com/floradixpolska](https://www.facebook.com/floradixpolska)

www.floradix.pl

www.salus-haus.com

www.naszazielnia.pl



NOWOŚĆ

Przeciwdziała biegunce podróżnych precyzyjnie w miejscu infekcji

Relafalk® 200 mg – Selektywny antybiotyk o szerokim spektrum działania



Ryfamycyna sodowa

Relafalk® 200mg

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

NOWOŚĆ

Relafalk® 200 mg

12 Tabletek



1. Steffen R. Epidemiology of traveler's diarrhea. Clin Infect Dis. 2005;41 Suppl 8:S536-S540. 2. Jiang ZD, DuPont HL. Etiology of travelers' diarrhea. J Travel Med. 2017;24(suppl_1):S13-S6. 3. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. JAMA. 2015;313(1):71-80. 4. Connor BA, Riddle MS. Post-infectious sequelae of travelers' diarrhea. J Travel Med. 2013;20(5):303-12. 5. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, DuPont HL, Hamer DH, Kozarsky P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. J Travel Med. 2017;24(suppl_1):S57-S74. 6. Hagele S, Epfle HJ, Feurle GE, Kern WW, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, et al. [S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease]. Z Gastroenterol. 2015;53(6):418-59. 7. Di Stefano AF, Rusca A, Loprete L, Droge MJ, Moro L, Assandri A. Systemic absorption of rifamycin SV MMX administered as modified-release tablets in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(5):2122-8. 8. DuPont HL, Petersen A, Zhao J, Mundi A, Jiang ZD, Miller S, et al. Targeting of rifamycin SV to the colon for treatment of travelers' diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. J Travel Med. 2014;21(6):369-76. 9. Nardelli S, Pisani LF, Tomini GE, Vecchi M, Pastorelli L. MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. Therap Adv Gastroenterol. 2017;10(7):545-52. 10. Steffen R, Jiang ZD, Gracias Garcia ML, Araujo P, Sless M, Nacac T, et al. Rifamycin SV-MMX for treatment of travelers' diarrhea: equally effective as ciprofloxacin and not associated with the acquisition of multi-drug resistant bacteria. J Travel Med. 2018;25(1). 11. Kantale A, Mero S, Kresvick J, Lavetti F. Fluoroquinolone antibiotic users select fluoroquinolone-resistant ESBL-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) - Data of a prospective traveller study. Travel Med Infect Dis. 2017;16:23-30. 12. Fachinformation Relafalk®

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Relafalk® 200 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Jedna tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 200 mg ryfamycyny sodowej (*Rifamycinum natrium*). Substancje pomocnicze o znanym działaniu; każda tabletki zawiera 10 mg lecytyny sojowej i 6,11 mg sodu. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu. Zótbiorazowa, owalna tabletki z oznakowaniem „SV2” po jednej stronie (przybliżone wymiary tabletki: długość: 19 mm, szerokość: 8,9 mm, grubość: 7,2 mm). **Wskazania do stosowania** Produkt leczniczy Relafalk jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu biegunki podróżnych, z objawami towarzyszącymi takimi jak nudności, wymioty, gaz/wzdęcia, uczucie niepełnego wypróżnienia, parcie na stolec oraz ból lub skurcze brzucha, bez objawów klinicznych inwazyjnego zapalenia jelit, takich jak gorączka, krew, krew utajona lub leucocyty w stolcu. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych. **Dawkowanie Dorosli (>18 lat)** Zalecana dawka dobowo to dwie tabletki rano i dwie tabletki wieczorem (całkowita dawka dobowo: 800 mg ryfamycyny sodowej), przez trzy dni. W przypadku utrzymywania się objawów, produktu leczniczego Relafalk nie należy stosować przez dłużej niż 3 dni. Nie wolno przyjmować drugiego cyklu leczenia. **Dieta i picie** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Relafalk u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Produkt leczniczy Relafalk nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży. **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek** Ze względu na niewielką biodostępność ogólnoustrojową ryfamycyny sodowej, nie przewidyje się wpływu zaburzeń czynności nerek na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia produktem Relafalk. Nie powinno być wymagane dostosowanie dawki. **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby** Ze względu na niewielką biodostępność ogólnoustrojową ryfamycyny sodowej, nie przewidyje się wpływu zaburzeń czynności wątroby na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia produktem Relafalk. Nie powinno być wymagane dostosowanie dawki. **Sposób podawania** Tabletki należy przyjmować doustnie, popijając szklanką wody. Należy je połkać w całości, bez rozkruszania lub rozgryzania. Produkt leczniczy Relafalk można przyjmować podczas posiłków lub poza posiłkami. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancje czynne, na jakikolwiek antybiotyk z grupy ryfamycyny (np. ryfaksymina, ryfamycyna lub ryfabutyna) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niedrożność przewodu pokarmowego, perforacje przewodu pokarmowego lub ciężkie wrodzone zmiany w jelitach. Produkt leczniczy Relafalk zawiera lecytynę sojową. Pacjenci uczuleni na orzechy ziemne lub soję nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Produktu leczniczego Relafalk** nie należy stosować u pacjentów z objawami klinicznymi inwazyjnego zapalenia jelit, takimi jak gorączka lub krew w stolcu. W przypadku zaobserwowania nasilenia objawów należy przerwać leczenie produktem Relafalk. Jeśli po 3 dniach leczenia objawy w znacznym stopniu nie ustąpiły, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Relafalk. Nie należy podawać drugiego cyklu leczenia, nawet w przypadku nawrotu objawów krótko po zakończeniu leczenia. Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych w tym antybiotyków z grupy ryfamycyny, zobaczono występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile*. Nie można wykluczyć związku pomiędzy ryfamycyną sodową a biegunką wywołaną przez *Clostridium difficile* i rekolonizacją następującą po jej zakończeniu. Pacjenci leczeni ryfamycyną z powodu choroby wywołanej przez grzybkę nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Relafalk. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Relafalk w tych grupach pacjentów. Pacjenci należy poinformować, że mimo znikomego wchłaniania substancji czynnej (mniej niż 1%), tak jak wszystkie antybiotyki z grupy ryfamycyny, produkt leczniczy Relafalk może powodować czerwone zabarwienie moczu. Przy podjęciu decyzji o leczeniu ryfamycyną, należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące odporności na ryfamycynę określonych patogenów w odwiedziwnych krajach. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane** W badaniach klinicznych ryfamycyny sodowej stosowanej w leczeniu biegunki podróżnych obserwowano następujące działania niepożądane uważane za co najmniej prawdopodobnie związane z ryfamycyną sodową: Często (>1/100 do <1/10): Zaburzenia układu nerwowego Ból głowy Zaburzenia żołądka i jelit Biegunka Niezdryżenie często (>1/1000 do <1/100): Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Zmniejszony apetyt Zaburzenia psychiczne Niepokój Zaburzenia ucha i błędnika Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Zaburzenia żołądka i jelit Skurcze i spazmy w obrębie jamy brzusznej, rozciągające brzucha, ból w nadbrzuszu, kłwiosłość brzucha, wzdęcia, wzdęcia, ból w dolnej części brzucha, ból w boku, skurcze mięśni, obolałe mięśnie, ból mięśni, ból kończyn Zaburzenia nerek i dróg moczowych Nieprawidłowe zabarwienie moczu, dysuria, skapanie moczu Zaburzenia ogólna i stawy w miejscu podania Astenia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, ból, gorączka Badania diagnostyczne Zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi Podczas stosowania produktu leczniczego Relafalk mogą również wystąpić następujące znane działania niepożądane klasy terapeutycznej (leki przeciwbakteryjne z grupy ryfamycyny) (częstość = nieznana): Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Infekcje wywołane przez bakterie z rodzaju *Clostridium*, kandydoza Zaburzenia krwi i układu chłonnego Malopokrwistość Zaburzenia układu immunologicznego Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość Zaburzenia skóry i błonki podskórnej Wysypka ze świądem, zapalenie skóry (plaszczające), obrzęk naczynioruchowy Zaburzenia ogólna i stawy w miejscu podania Obrzęk powłok podmiotł **ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg Niemcy Powołanie nr 25180



Ewopharma AG Sp. z o.o.
01-192 Warszawa I ul. Leszno 14
info@ewopharma.pl



Dr. Falk Pharma GMBH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg, Niemcy

Relafalk 20001020.v1