

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu – Część III



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2022

Redakcja naukowa

dr Jędrzej Nyckowiak

dr hab. Jacek Leśny, prof. UPWR

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-66743-68-7)

ISBN (wydanie online 978-83-66743-79-3)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-66743-80-9)

Data wydania: październik 2022

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

Spis treści

1. Rola molekuly CD47 w oddziaływaniu monocytów człowieka z pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi pochodzenia nowotworowego (Tumor – derived Extracellular Vesicles – TEVs)	7
<i>Aneta Andreasik, Anna Alwani, Adrianna Gałuszka, Monika Baj-Krzyworzeka</i>	
2. Rola subpopulacji monocytów w rozwoju choroby nowotworowej	14
<i>Aneta Andreasik</i>	
3. Nadmierna podaż napojów energetycznych a ryzyko rozwoju chorób otępiennych	21
<i>Chadryś Katarzyna, Warecka Michalina, Adamek Ewa</i>	
4. Charakterystyka psylocyliny i przegląd najnowszych badań <i>in vivo</i> oraz badań z udziałem ludzi nad jej działaniem przeciwdepresyjnym	28
<i>Chadryś Katarzyna, Adamek Ewa</i>	
5. Przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwpierwotniakowe właściwości pochodnych fenotiazyn	35
<i>Ilona Gęsikowska, Damian Pielorz, Małgorzata Jeleń</i>	
6. Wieloukładowy dziecięcy zespół zapalny ze szczególnym uwzględnieniem powikłań kardiologicznych	40
<i>Piotr Gręblowski, Michał Rafa, Klaudia Nowak</i>	
7. Guzy serca	46
<i>Piotr Gręblowski, Michał Rafa, Klaudia Nowak</i>	
8. Kredytohizm jako choroba i jej objawy	52
<i>Jeżewski Robert</i>	
9. Zasady postępowania fizjoterapeutycznego po endoprotezoplastyce stawu ramiennego	59
<i>Kasprzak Marta, Kielar Aleksandra, Kochman Maciej</i>	
10. Diagnostyka wybranych patologii stawu ramiennego	67
<i>Kasprzak Marta, Kielar Aleksandra, Kochman Maciej</i>	
11. Antocyjany – budowa, występowanie oraz właściwości lecznicze	74
<i>Julia Michalak, Damian Pielorz, Ewa Adamek</i>	
12. Budowa i właściwości pochodnych kannabinoidów oraz ich potencjalne zastosowanie w terapii	81
<i>Damian Pielorz, Ilona Gęsikowska, Julia Michalak, Marta Wiejak, Ewa Adamek</i>	
13. Nowoczesne terapie systemowe w leczeniu zaawansowanego czerniaka	88
<i>Ryguła Anna, Kowalski Michał</i>	
14. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne przeterminowanych kosmetyków	95
<i>Sobczyńska Zuzanna, Adamek Ewa</i>	
15. Poczucie samotności a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych pacjentów chorych przewlekle	101
<i>Natalia Świątoniowska-Lonc, Kathie Sarzyńska, Mariusz Chabowski, Beata Jankowska-Polańska</i>	
16. Satysfakcja z leczenia cukrzycy a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych	107
<i>Natalia Świątoniowska-Lonc, Kathie Sarzyńska, Beata Jankowska-Polańska</i>	
17. Analiza rynku farmaceutycznego substancji psychotropowych i środków odurzających w wybranych regionach świata oraz w Polsce, przed i w trakcie pandemii COVID-19	116
<i>Warecka Michalina, Chadryś Katarzyna, Adamek Ewa</i>	

18. Skład flory jelitowej a zdrowie człowieka

121

Marta Wiejak, Ilona Gęsikowska, Damian Pielorz, Ewa Adamek

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika kolekcję monografii naukowych dotyczących szerokiego spektrum nauk. Znajdują się tutaj pozycje dotyczące nauk medycznych i nauk o zdrowiu, nauk ścisłych oraz szeroko pojętych nauk humanistycznych i społecznych.

W prezentowanych monografiach poruszany jest bardzo szeroki przekrój zagadnień, jednak każda z osobna składa się z kilkunastu rozdziałów, spójnych tematycznie, dających jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodszy absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

Czytelnikom życzymy wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac. Uważamy, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa „Młodzi Naukowcy”, pozwoli im udoskonalać swój warsztat pracy. Dzięki temu, z pewnością wielu autorów niniejszych prac, z czasem zaczną publikować prace naukowe w prestiżowych czasopismach. Przyczyni się to zarówno do rozwoju nauki, jak i każdego autora, budując jego potencjał naukowy i osobisty.

Redakcja

1. Rola molekuly CD47 w oddziaływaniu monocytów człowieka z pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi pochodzenia nowotworowego (Tumor – derived Extracellular Vesicles – TEVs)

The role of CD47 molecule in the interactions of human monocytes with tumor – derived extracellular vesicles (TEVs)

Aneta Andreasik, Anna Alwani, Adrianna Gałuszka, Monika Baj-Krzyworzeka

Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Zakład Immunologii Klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków
Opiekun naukowy: dr hab. Monika Baj-Krzyworzeka

Aneta Andreasik: aneta.andreasik@student.uj.edu.pl

Słowa kluczowe: monocyty, komunikacja międzykomórkowa, endocytoza, RIG, SIRP α , TEVs

Streszczenie

Nowotwór rozwija się m.in. dzięki skutecznym mechanizmom ucieczki spod nadzoru układu immunologicznego oraz modulowaniu funkcji komórek środowiska guza (w tym naciekających guz monocytów). Jednym ze sposobów oddziaływań komórek nowotworowych z monocytami są pęcherzyki zewnątrzkomórkowe uwalniane przez komórki nowotworowe (Tumor derived Extracellular Vesicles, TEVs). Celem niniejszej pracy jest określenie roli molekuly CD47 w rozpoznawaniu i pobieraniu TEVs pochodzących z linii komórkowych raka jelita grubego przez monocyty oraz linię monocytarną THP-1 w modelu *in vitro*. Monocyty i komórki THP-1 charakteryzowano na podstawie ekspresji receptora SIRP α (*ang. Signal Regulatory Protein α*). Na komórkach linii raka jelita grubego (HCT116 i SW1116) i uwalnianych przez nie TEVs oceniano obecność CD47 (liganda dla SIRP α) metodami cytometrii przepływowej i techniki Western Blot (WB). Ocenę przyłączania i internalizacji znakowanych fluorescencyjnie TEVs przez monocyty i komórki THP-1 wykonano metodą cytometryczną. Wykazano, iż monocyty istotnie intensywniej przyłączają i pobierają TEVs w porównaniu do komórek THP-1. Wykazano zależność między ekspresją molekuly CD47, a efektywnością pobierania TEVs – TEVs pochodzące z komórek SW1116 o wysokiej ekspresji CD47 są istotnie słabiej przyłączane i internalizowane przez monocyty. Istotnie wyższa intensywność adhezji i pobierania TEVs pochodzących z linii HCT116 może być związana z niższą ekspresją molekuly CD47 na ich powierzchni, jak również na powierzchni komórek HCT116. Niemniej jednak pobieranie TEVs przez komórki stanowi bardziej złożoną kwestię i zależy zarówno od rodzaju TEVs, jak i komórki docelowej. Dokładne poznanie mechanizmów oddziaływania SIRP α -CD47 (tzw. synapsy „don't eat me”) w procesie internalizacji TEVs wymaga dalszych badań.

1. Wstęp

Monocyty to komórki układu immunologicznego, zdolne do prezentacji antygenów, produkcji cytokin i fagocytozy. Odgrywają one istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych, w tym, w rozwoju choroby nowotworowej. Monocyty krwi obwodowej są rekrutowane do środowiska guza nowotworowego, gdzie różnicują do makrofagów. Komórki mieloidalne stanowią nawet do 50% leukocytów naciekających guz (Doseff i Parihar 2012). Ich rola w rozwoju nowotworu nie jest jednoznaczna, gdyż mogą one działać zarówno przeciw- jak i pronowotworowo. Duży wpływ na funkcję monocytów i makrofagów ma sam nowotwór i jego środowisko, które mogą prowadzić do wyciszenia odpowiedzi przeciwnowotworowej i indukcji aktywności sprzyjających rozwojowi guza np. poprzez indukcję czynników stymulujących angiogenezę, hamujących stan zapalny itp. Komórki nowotworowe wykształciły również szereg mechanizmów umożliwiających uniknięcie kontroli układu immunologicznego. Jednym z nich jest nadekspresja molekuly CD47, która po rozpoznaniu przez receptor SIRP α (*ang. Signal Regulatory Protein α*) na monocytach indukuje sygnał, pozwalający na rozróżnienie komórek własnych od

obcych. Aktywacja osi CD47-SIRP α przekazuje do komórki fagocytyzującej informację (tzw. „don't eat me”), która powoduje zahamowanie fagocytozy. Innymi słowy, komórka mająca ekspresję CD47 nie zostanie rozpoznana jako obca i nie zostanie zniszczona (Oldenberg 2013). Przedstawiony mechanizm jest opisywany w przypadku wielu nowotworów, dotyczy również raka jelita grubego, który znajduje się na trzecim miejscu wśród nowotworów o najwyższej śmiertelności (Rawla i in. 2019).

Oddziaływanie między monocytami a komórkami nowotworowymi może zachodzić jukstakrynnie (bezpośrednio) lub parakrynnie poprzez czynniki wzrostowe, cytokiny, chemokiny oraz pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (Extracellular Vesicles, EVs). Te ostatnie, to kuliste struktury błonowe uwalniane w procesie pączkowania błony zewnątrzkomórkowej lub błon późnych endosomów. EVs mogą przenosić białka, różne rodzaje RNA lub DNA (Guo *in in.* 2020) i w ten sposób wpływać na aktywność komórek docelowych. EVs są uwalniane również przez komórki nowotworowe i noszą wtedy nazwę TEVs (*Tumor – derived Extracellular Vesicles*). Opisano, że TEVs wykazują ekspresję markerów nowotworowych, szerokiego panelu receptorów powierzchniowych oraz integryn.

Celem niniejszej pracy jest ocena obecności CD47 na TEVs pochodzących z komórek linii raka jelita grubego oraz określenie roli tej molekuly w rozpoznawaniu i pobieraniu TEVs przez monocytę oraz komórki THP-1 w modelu *in vitro*. Ustalenie udziału CD47 obecnego na TEVs może wspomóc zrozumienie mechanizmu ucieczki nowotworu spod nadzoru immunologicznego oraz wpłynąć na powstanie terapii celowanej.

2. Materiały i metody

2.1 Hodowle komórkowe:

Linie komórkowe THP-1 (linia monocytarna) oraz HCT116 i SW1116 (linie raka jelita grubego) uzyskano z American Type Culture Collection (ATCC) i hodowano odpowiednio w mediach: RPMI-1640 (Gibco™), McCoy (Gibco™) w temp. 37°C i atmosferze 5% CO₂ lub L15 – temp. 37°C, bez CO₂, suplementowanych 10% surowicą bydlęcą z obniżoną zawartością EVs i gentamycyną (50µl/ml, PAN – Biotech™) – według zaleceń ATCC. Linie HCT116 i SW1116 wywodzą się z raka jelita grubego – odpowiednio zmiany pierwotnej i III *grade* gruczolakoraka okrężnicy, stanowią zatem model *in vitro* raka jelita grubego.

2.2 Izolacja monocytów

Monocyty uzyskiwano z krwi żyłnej zdrowych dawców. Krew wirowano w gradiencie gęstości fikolu (Ficoll-Plaque™, gęstość 1,077 g/dm³ 30 min, 800 xg). Zebrane komórki kożuszka leukocytnego poddawano elutriacji z użyciem elutriatora AVANTI J – 26SP (Beckman- Coulte Life Scier, Palo Alto, CA). Wyizolowane monocytę odpłukiwano i zawieszano w medium RPMI-1640 a ich czystość oceniano metodą cytofluometryczną (FACS, Canto II).

2.3 Izolacja TEVs

Nadsącza znad hodowli komórek linii nowotworowych wirowano (5 min, 500x g i 12 min, 3500x g, 4 °C), filtrowano (0,22 µm, TPP®) i ponownie wirowano (2h, 100 000xg, 4°C) w ultrawirówce Sorvall wX+ ULTRA SERIES Centrifuge (Thermo Scientiific™). TEVs zawieszano w PBS o obniżonej zawartości pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs). Uzyskiwano TEVs pochodzące z linii HCT116 oznaczone dalej TEV_{HCT116} i z linii SW1116 – TEV_{SW1116}.

2.4 Nanoparticle Tracking Analysis (NTA)

Zawiesinę TEVs rozcieńczano 1000 razy i umieszczano komorze pomiarowej urządzenia NTA (Nanoparticle Tracking Analysis, Malvern Instruments Ltd). Przepływ cieczy rejestrowano w postaci trzech jednoninutowych filmów. Za pomocą oprogramowania komputerowego NTA.3.1 analizowano stężenie, średnią i medianę wielkości TEVs.

2.5 Western Blot

Detekcję markera specyficznego dla małych EVs (CD9) i CD47 wykonywano metodą Western Blot (WB). Do peletów komórkowych dodawano 50µl M-PERu (Mammalian – Protein

Extraction Reagent, Thermo Scientific™). Zawiesiny TEVs przygotowywano bez M-PERu. Całkowite stężenie białka mierzono metodą Bradforda. Do próbek zawierających 20 µg białka dodawano bufor LDS - NuPAGE™ LDS Sample Buffer i czynnik redukujący - NuPAGE™ Sample Reducing Agent (Invitrogen™). Próbkę denaturowano (10 min, temp. 75°C) i przeprowadzono rozdzielanie elektroforetyczne w 10% żelu poliakrylamidowym (150V, 45 min), po czym półsuchy transfer białek (25V, 1h) na membranę PVDF. Membranę blokowano 1% roztworem albuminy w buforze TBST (1h). Następnie inkubowano przez 18h z monoklonalnym przeciwciałem króliczym anti-CD9 lub anti-CD47 (rozcieńczenie 1000:1, klon – odpowiednio: D8O1A lub D307P, Cell Signaling Technology) i 1h z przeciwciałem anti-króliczym (rozcieńczenie 1:2500, Santa Cruz Biotechnology). Odczytu dokonywano na aparacie ChemiDoc Imaging System (BioRad).

2.6 Ocena ekspresji wybranych molekuł monocytów, linii komórkowych i TEVs

Analizę fenotypu wykonywano metodą cytometrii przepływowej (FACS, Canto II) przy użyciu znakowanych fluorescencyjnie przeciwciał monoklonalnych: anti-CD47 i anti-SIRPα z odpowiednimi kontrolami izotypowymi (BD Pharmingen). Zawiesinę komórek inkubowano z przeciwciałami, a następnie odpłukiwano i analizowano. TEVs barwiono bez odpłukiwania. W ocenie fenotypu porównywano procent komórek/TEVs wykazujących fluorescencję jak i średnią intensywność fluorescencji (MFI) względem kontroli izotypowej.

2.7 Barwienie TEVs

Zawiesinę 100 µl TEVs inkubowano z barwnikiem SYTO®RNASelect™ (wiążącym się z RNA) w 37°C przez 20 min w ciemności, zgodnie z zaleceniami producenta. Nadmiar barwnika usuwano za pomocą Exosome Spin Columns (Invitrogen™). Efektywność znakowania określano z użyciem cytometru przepływowego (FACS, Canto II).

2.8 Wnikanie TEVs do monocytów lub komórek THP-1

Do monocytów lub komórek linii THP-1 zawieszonych w 200 µl RPMI-1640 (Gibco™) z 10% FBS dodawano znakowane TEVs w proporcjach 1:1000, 1:5000, 1:10000 i inkubowano 30 minut, 2h i 18h (37°C, 5% CO₂). Komórki odpłukiwano i wirowano (5 min, 2000 xg) po czym analizowano cytometrycznie (FACS, Canto II). Następnie przeprowadzano wygaszenie fluorescencji zewnątrzkomórkowej roztworem błękitu trypanu (0,4%) dodawanym w stosunku 2:1 do zawiesiny komórkowej i ponownie analizowano cytometrycznie (Chaka i in. 1995).

2.9 Analiza statystyczna

Statystyczną ocenę wyników przeprowadzano w programie Statistica w wersji 13.3. Ze względu na uzyskany rozkład normalny wyników (w teście Shapiro- Wilka) i niejednorodne wariancje średnich (w teście F), do oceny istotności różnic w grupach wybrano test t z oddzielną estymacją wariancji (test Welcha) na poziomie istotności $\alpha=0,05$.

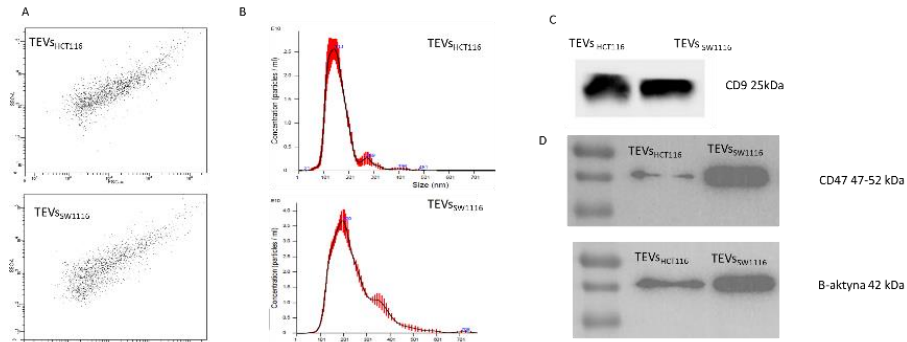
3. Wyniki

TEVs pochodzące z hodowli linii komórkowych HCT116 i SW1116 ze względu na rozmiar poniżej 200 nm i ekspresję CD9 spełniają kryteria klasyfikacji małych EVs (Rys.1.B,C) (Théry i in. 2018). Zarówno na komórkach nowotworowych jak i na uwalnianych przez nie TEVs wykazano obecność CD47. Średnio 69% komórek SW1116 i 53% komórek HCT116 wykazuje ekspresję CD47, przy czym średnia intensywność fluorescencji (MFI) dla CD47 jest ponad dwukrotnie wyższa dla komórek SW1116 w porównaniu do HCT116 (Rys.2). Podobną zależność zaobserwowano dla TEV_{SSW1116}, które wykazują znacząco wyższą ekspresję CD47 w porównaniu do TEV_{SHCT} oznaczoną metodą WB (Rys.1.D).

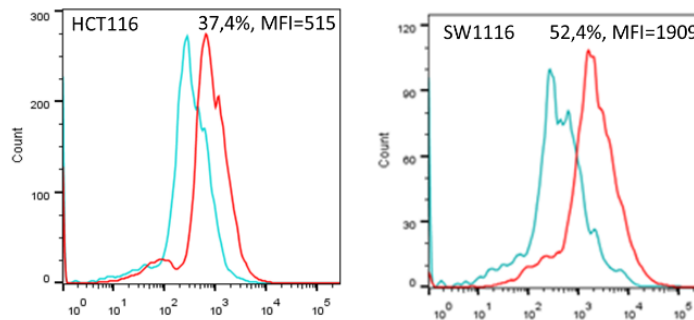
Ekspresję receptora SIRPα wykazano na poziomie ok. 97% monocytów i komórek THP-1 (Rys.3).

W testach funkcjonalnych wykazano, że monocyty oraz komórki THP-1 przyłączają i internalizują TEVs pochodzące z obu linii komórkowych z istotnie różną efektywnością. MFI monocytów po kontakcie z TEV_{SHCT116} (Rys.4.A,C) jest ponad dwunastokrotnie wyższe niż dla THP-1 ($t_{(3,03)}=3,84$, $p=0,031$). W przypadku TEV_{SSW1116} (Rys. 4.B,D) zaobserwowano wzrost dwukrotny

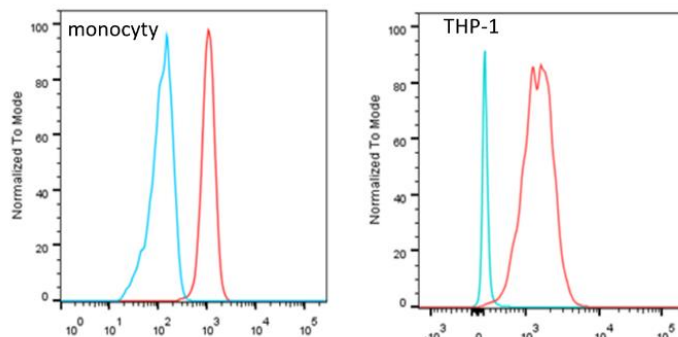
($t_{(5,6)}=2,38$, $p=0,057$). Wzrost MFI monocytów i komórek THP-1 koreluje z liczbą znakowanych TEVs (największy gdy na 1 komórkę przypada 10000 TEVs) oraz czasem inkubacji (Rys.4). Ponadto, TEVs_{HCT116} są istotnie szybciej przyłączane do monocytów w porównaniu do TEVs_{SW1116} dla wybranej dawki 5000:1 TEVs – zarówno po 30 min ($t_{(3,26)}=2,96$; $p=0,054$), 2h ($t_{(3,13)}=3,40$; $p=0,0399$) jak i 18h ($t_{(3,14)}=4,04$; $p=0,025$) (Rys.5.A). W przypadku komórek THP-1 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przyłączaniu TEVs (Rys.5.B). Wygaszenie fluorescencji zewnątrzkomórkowej spowodowało obniżenie odsetka komórek wykazujących fluorescencję dla monocytów średnio o 60% po 30 min i 30% po 2 h oraz dla komórek THP-1 o 54% po 30 min i 49% po 2h.



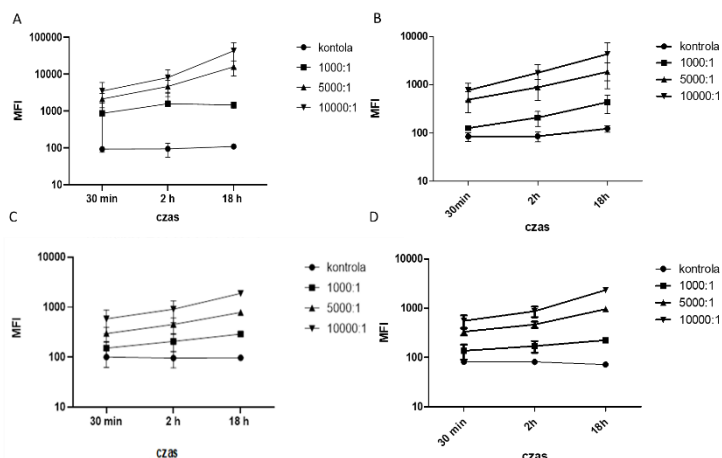
Rys. 1. Charakterystyka TEVs pochodzących z linii komórkowych HCT116 i SW1116. A- wykres dot plot (FACS), B- profil wielkości TEVs (NTA), C- ekspresja molekuly CD9 (WB), D- ekspresja CD47 oraz β -aktyny (WB).



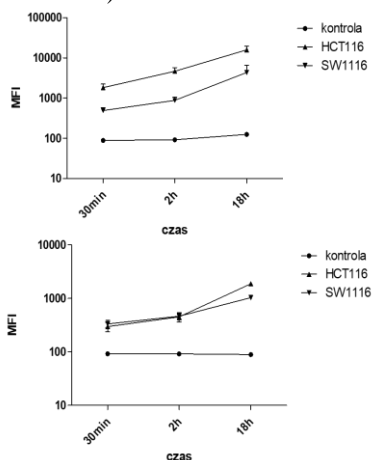
Rys. 2. Ekspresja molekuly CD47 na komórkach linii HCT116 i SW1116.



Rys. 3. Ekspresja SIRP α na monocytach i komórkach linii THP-1.



Rys. 4. Średnia intensywność fluorescencji monocytów i THP-1 po 30min, 2 i 18h po dodaniu znakowanych TEVs : A- TEV_{SHCT116} i B- TEV_{SSW1116} (monocyty) , C- TEV_{SHCT116}, D-TEV_{SSW1116} (komórki THP-1). Wykres przedstawia średnie z błędami standardowymi średnich (SEM), n=6 (dla monocytów) lub n=3 (dla komórek THP-1).



Rys. 5. Porównanie MFI monocytów (panel górny) i komórek THP-1 (panel dolny) po kontakcie z TEV_{SHCT116} i TEV_{SSW1116}. Wykres przedstawia średnie z SEM, n=6. Wykazano istotne statystycznie różnice MFI po 30 min (p=0,054), 2h (p=0,0399) 18h (p=0,025).

4. Wnioski i dyskusja

Zaprezentowane dane wykazują, iż monocyty istotnie efektywniej przyłączają i internalizują TEV_{SHCT116} i TEV_{SSW1116} w porównaniu do komórek THP-1. Może się to wiązać z ogólnie niższą aktywnością endocytarną komórek THP-1. Dane literaturowe dowodzą, że komórki te znacznie słabiej fagocytują kulki lateksowe, produkują mniej cytokin, stąd często eksperymenty z komórkami THP-1 prowadzi się po ich zróżnicowaniu do makrofagów (Kurynina i in. 2018). Przedstawiona analiza cytometryczna wykazała niemal 100% ekspresję molekuly SIRP α zarówno na monocytach jak i komórkach THP-1. Jednak w przypadku THP-1, mimo wysokiej ekspresji SIRP α , nie wykazano istotnych różnic w adhezji i pobieraniu TEV_{HCT} i TEV_{SSW1116}. Fakt ten może wynikać także z braku funkcjonalności molekuly SIRP α , na komórkach THP-1, gdyż sama jej obecność nie jest wystarczająca do aktywacji szlaków sygnałowych prowadzących do hamowania fagocytozy. Okazuje się, że fosforylacja tyrozyny w domenie cytoplazmatycznej tego białka jest kluczowa do przekazywania sygnałów po interakcji z CD47, a niezależna od CD47 (Barclay 2011). Należy także brać pod uwagę udział innych białek powierzchniowych w tych interakcjach, a nieobecnych na

komórkach THP1-1. Z przeprowadzonych analiz wynika także, że $TEV_{S_{HCT116}}$ są znacznie intensywniej pobierane przez monocyty niż $TEV_{S_{SW1116}}$. Jedną z możliwych przyczyn jest różna ekspresja CD47 na komórkach, z których się wywodzą – analiza cytometryczna wykazała średnio dwukrotnie wyższe MFI dla komórek SW1116 w porównaniu do HCT116. Również $TEV_{S_{SW1116}}$ charakteryzują się znacząco wyższą ekspresją CD47 w porównaniu do $TEV_{S_{HCT116}}$, co wykazano techniką WB. Dane literaturowe potwierdzają, iż ekspresja CD47 na EVs z mieloidalnych komórek supresorowych jest zgodna z poziomem ekspresji na komórkach, z których się wywodzą (Lian i in. 2019).

Istotnym wydaje się, że w modelu mysim EVs utrzymują się w jej krążeniu istotnie dłużej niż egzogenne liposomy, co może wynikać z powszechnej ekspresji CD47 na komórkach i pochodzących z nich EVs, a jej nieobecności na liposomach. Postuluje się również, że $TEVs_{CD47+}$ dłużej utrzymują się we krwi i mogą pomagać krążącym komórkom nowotworowym zasiedlać nowe nisze (Lian i in. 2019). Jednakże dane dotyczące związku ekspresji CD47 na $TEVs$ z procesem ich pobierania przez komórki fagocytyczne są niejednoznaczne. W badaniach w modelu mysim, Kamerkar'a i wsp. wykazano, że EVs_{CD47+} pochodzące z fibroblastów, dłużej utrzymują się w krążeniu niż $CD47^-$. Również osetek monocytów $CD11b^+$, które pochłonęły znakowane $TEVs$ wzrasta po podaniu EVs_{CD47^-} . Odwrotną zależność obserwowano dla EVs_{CD47+} . Zastosowanie przeciwciała blokującego oś CD47-SIRP α (klon B6H12) spowodowało zwiększenie intensywności pobierania EVs (Kamerkar i in. 2017). Z kolei Kaur i wsp. w modelu wykorzystującym komórki THP-1 zróżnicowane do makrofagów wykazali, że to $TEVs_{CD47+}$ pochodzące z raka piersi są efektywniej pobierane, a zastosowanie przeciwciała blokującego CD47 (klon B6H12) skutkuje zmniejszeniem intensywności internalizacji $TEVs$ (Kaur i in. 2018). Sugeruje to, że istnieje wiele innych mechanizmów pobierania EVs zależnych zarówno od rodzaju EVs jak i komórki docelowej. Główną drogą ich pobierania ze środowiska jest endocytoza mogąca przebiegać w mechanizmach: mediowanej przez klatryny endocytozy (clathrin-mediated endocytosis – CME), zależnej od kaweoliny endocytozy (caveolin-dependent endocytosis – CDE), makropinocytozy, fagocytozy, mediowanej przez tratwy lipidowe endocytozy (lipid raft - mediated endocytosis) czy fuzji błon komórkowych (Mulcahy, Pink i Carter 2014). Z kolei, wśród komórek wywodzących się z raka jajnika, u których zahamowano biogenezę egzosomów przez zastosowanie inhibitora sfingomielinazy jak i zahamowanie pobierania EVs na drodze mikropinocytozy przez zastosowanie inhibitora wymiennika Na^+/H^+ , zaobserwowano istotny spadek ekspresji molekuly CD47 na komórkach raka jajnika. Prowadziło to do wzrostu fagocytozy tych komórek przez makrofagi. Obserwacja ta może wskazywać kierunek dalszych badań w celu ograniczenia wzrostu nowotworu przez zwiększanie intensywności fagocytozy (Shimizu i in. 2021).

5. Podsumowanie

Przedstawione dane wskazują, że różnice w ekspresji molekuly CD47 na powierzchni $TEVs$ mogą wpływać na czas ich krążenia w płynach ustrojowych i efektywność endocytowania przez monocyty. Udział synapsy CD47-SIRP α w procesie przyłączania i pobierania $TEVs$ przez monocyty wymaga dalszych badań np. z użyciem przeciwciał blokujących to oddziaływanie. Zbadanie wpływu $TEVs_{CD47+}$ oraz $TEVs_{CD47^-}$ na aktywność monocytów może się przyczynić do poznania kolejnych mechanizmów regulujących rozwój nowotworu a w przyszłości opracowanie terapii przeciwnowotworowej.

6. Literatura

- Barclay AN (2011) Signal regulatory protein alpha (SIRP α) / CD47 interaction and function. *Current Opinion in Immunology* 21(1): 47–52.
- Chaka W, Scharringa J, Verheul AF i in. (1995) Quantitative analysis of phagocytosis and killing of *Cryptococcus neoformans* by human peripheral blood mononuclear cells by flow cytometry. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2(6): 753–759.
- Doseff A, Parihar A, (2012) Monocyte Subsets and Their Role in Tumor Progression. *Tumor Microenvironment and Myelomonocytic Cells* 1(2): 43-62

- Guo W, Li Y, Pang, W *i in.* (2020) "Exosomes: A Potential Therapeutic Tool Targeting Communications between Tumor Cells and Macrophages", *Molecular Therapy* 28(9): 1953–1964.
- Kamerkar S, LeBleu VS, Sugimoto H *i in.* (2017) Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. *Nature* 546(7659): 498–503
- Kaur S, Elkahloun AG, Singh SP *i in.* (2018) A function-blocking CD47 antibody modulates extracellular vesicle-mediated intercellular signaling between breast carcinoma cells and endothelial cells. *Journal of Cell Communication and Signaling* 12(1): 157–170
- Kurynina AV, Erokhina MV, Makarevich OA *i in.* (2018) Plasticity of Human THP–1 Cell Phagocytic Activity during Macrophagic Differentiation. *Biochemistry (Moscow)* 83(3): 200–214
- Lian S, Xie X, Lu Y *i in.* (2019) Checkpoint CD47 function on tumor metastasis and immune therapy. *Oncotargets and Therapy* 12: 9105–9114
- Mulcahy LA., Pink RC, Carter DRF (2014) Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *Journal of Extracellular Vesicles* 3(1):1–14
- Oldenborg P (2013) CD47: A Cell Surface Glycoprotein Which Regulates Multiple Functions of Hematopoietic Cells in Health and Disease 2013: 614619
- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A (2019) Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny* 14(2):89–103
- Shimizu A, Sawada K, Kobayashi M *i in.* (2021) Exosomal CD47 plays an essential role in immune evasion in ovarian cancer. *Molecular Cancer Research*,19(9):1583–1595
- Théry C, Witwer CW, Aikawa E *i in.* (2018) Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of Extracellular Vesicles* 7(1)

2. Rola subpopulacji monocytów w rozwoju choroby nowotworowej

The role of monocyte subsets in cancer development

Aneta Andreasik

Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Zakład Immunologii Klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Opiekun naukowy: dr hab. Monika Baj-Krzyworzeka

Aneta Andreasik: aneta.andreasik@student.uj.edu.pl

Słowa kluczowe: rak, CD14⁺⁺CD16⁻, CD14⁺⁺CD16⁺, CD14⁺CD16⁺⁺, monocytoma, monocytopenia

Streszczenie

Choroby nowotworowe są ważnym problem współczesnej medycyny ponieważ stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na całym świecie. Istotnym czynnikiem warunkującym wyleczenie choroby jest jej wczesne wykrycie. Poszukuje się różnych markerów nowotworowych pozwalających na wcześniejsze postawienie trafnej diagnozy. Potencjalnym markerem tych chorób może być liczba monocytów i odsetek poszczególnych ich subpopulacji, a także ekspresja genów tych komórek specyficzna dla danej jednostki chorobowej. Monocyty są niezwykle plastycznymi komórkami układu immunologicznego mogącymi działać zarówno przeciw- jak i pro-nowotworowo. Oprócz znaczenia diagnostycznego mogą mieć również znaczenie prognostyczne, wskazujące na efektywność terapii, bądź same stając się celem dla terapii przeciwnowotworowej.

1. Wstęp

Jednym z nasilających się problemów współczesnej medycyny są choroby nowotworowe. Stanowią jeden z głównych czynników powodujących śmierć na całym świecie. Szacuje się, że liczba zgonów z powodów nowotworów wzrośnie dwukrotnie do 2030 roku (Vinay i in. 2015). Mimo rozwoju technik badawczych ich diagnozowanie w dalszym ciągu stanowi wyzwanie, gdyż nie istnieje uniwersalny marker pozwalający na wczesne wykrycie choroby, objawy pojawiają się stosunkowo późno i zwykle są nieswoiste, a od szybkości wykrycia nowotworu zależy rokowanie i skuteczność terapii. Leczenie może polegać na zastosowaniu chemioterapii ograniczającej wzrost nowotworu, z reguły jednak wyniszczającej, gdyż takie terapie opierają się o działanie cytotoksyczne dla komórek szybko proliferujących. Trafniejszym rozwiązaniem wydają się być terapie celowane, jednak wymagają one poznania mechanizmów rozwoju nowotworów i znalezienia czynnika regulującego jego wzrost. Nowotwór, by móc się rozwijać wymaga kontaktu z innymi komórkami organizmu i składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej przy równoczesnym unikaniu nadzoru układu immunologicznego. Komórki układu immunologicznego takie jak komórki NK, limfocyty T cytotoksyczne, pomocnicze, monocyty i różniące z nich prozapalne makrofagi (M1) czy komórki dendrytyczne biorą udział w zwalczaniu zmienionych nowotworowo komórek.

Jednak wraz z rozwojem choroby w odpowiedzi immunologicznej zaczynają przeważać mechanizmy immunosupresyjne nad przeciwnowotworowymi (Labani-Motlagh, Ashja-Mahdavi i in. 2020).

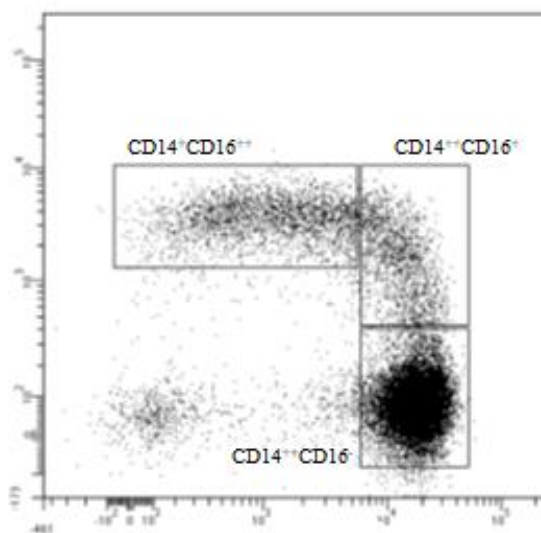
Monocyty to komórki układu immunologicznego, biorące udział w wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Krążą we krwi stanowiąc ok. 5-11% wszystkich leukocytów zdrowego człowieka. Monocyty, na podstawie ekspresji molekuł CD14 i CD16, klasyfikowane są do trzech subpopulacji: klasycznych (CD14⁺⁺CD16⁻), pośrednich (CD14⁺⁺CD16⁺) i nieklasycznych (CD14⁺CD16⁺⁺), których udział procentowy w całej puli monocytów wynosi odpowiednio 85%, 5-10% i 5-10% (Ożańska, Szymczak i in. 2020). Monocyty są komórkami heterogennymi, wykazującymi niezwykle plastyczność. W trakcie choroby nowotworowej mogą działać zarówno prozapalnie jak i przeciwzapalnie. Mają zdolność do fagocytozy, sekrecji cytokin i czynników toksycznych dla nowotworów, a przez to do stymulacji przerzutowania, angiogenezy, remodelingu macierzy pozakomórkowej, rekrutacji limfocytów. Monocyty po opuszczeniu krążenia w niszy nowotworowej różnicują m.in. do makrofagów tzw. TAM (*ang. Tumor Associated Macrophages* –

TAMs) i komórek dendrytycznych TADCs (ang. *Tumor Associated Dendritic Cells*) (Olingy i in. 2019).

Celem niniejszej pracy jest omówienie roli poszczególnych subpopulacji monocytów w procesach nowotworowych - ich znaczenie dla przebiegu choroby, rokowania i efektywności terapii.

2. Rozwój i funkcje monocytów w zdrowiu

Monocyty powstają w płodowej wątrobie i szpiku kostnym z hematopoetycznej komórki macierzystej (HSC). W dalszym przebiegu różnicowania dochodzi do wytworzenia wczesnych progenitorów komórek mieloidalnych (ang. Multipotent Progenitor - MPP), następnie wspólnych mieloidalnych progenitorów (ang. Common Myeloid Progenitor - MCP), które mogą różnicować do prekursorów granulocytarno - makrofagowych (ang. Granulocyte - Macrophages Precursors – GMP) lub prekursorów monocytarnych i komórek dendrytycznych (Monocyte and Dendritic cell Progenitor – MDP). Z MDP powstają monoblasty, promonocyty i monocyty. Z kolei GMP prócz prekursorów linii granulocytarnej promuje powstawanie prekursorów monocytarnych i dalej monoblastów, promonocytów i monocytów (Stavast, Leenen i in. 2018). Po opuszczeniu szpiku kostnego monocyty krążą we krwi średnio od 1 do 7 dni, po czym przechodzą do tkanek lub podejmują apoptozę (Ożańska, Szymczak i in. 2020). Subpopulacje monocytów również charakteryzują się chronologią powstawania. Monocyty klasyczne pojawiają się najwcześniej po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego, a następnie monocyty pośrednie i nieklasyczne (Coillard i Segura 2019). Klasyfikacja subpopulacji monocytów dokonywana jest na podstawie ekspresji molekuł CD14 i CD16 ocenianej metodą cytometryczną. Monocyty klasyfikuje się do trzech grup – CD14⁺⁺CD16⁻, CD14⁺⁺CD16⁺ i CD14⁺CD16⁺⁺, gdzie „+” oznacza ekspresję 10 razy wyższą od kontroli izotypowej, a „++” 100 razy wyższą (Ziegler-Heitbrock i in. 2010). Ustalono także sposób bramkowania tych komórek, co obrazuje Rys.1. (Rys.1) (Ziegler-Heitbrock 2015).



Rys. 3. Wykres dot plot obrazujący poszczególne subpopulacje monocytów i sposób ich bramkowania.

Istotne są także odmienności w ekspresji markerów powierzchniowych, gdzie wśród populacji klasycznej obserwuje się wyższą ekspresję: CCR1, CCR2, CD64, CXCR1, CXCR2, pośredniej: HLA-A,B, HLA-DR, CCR5, TNFR1, Tie-2, nieklasycznej: TNFR2, CX3CR1, Siglec10, CD115, CD294. Na komórkach populacji nieklasycznej nie obserwuje się obecności: CCR1, CCR2, CCR5, CXCR1, CXCR2, CD62L, CD163, a monocyty pośrednie nie wykazują ekspresji - CXCR1, CXCR2 (Ożańska, Szymczak i in. 2020). W badaniach Boyette i in. określono ekspresję wybranych molekuł na poszczególnych subpopulacjach i określano istotność różnic MFI między nimi (Tab.1).

Tab. 1. Porównanie ekspresji wybranych molekuł powierzchniowych poszczególnych subpopulacji monocytów. Na podstawie Fig.1B (Boyette i in. 2017).

	klasyczne	pośrednie	nieklasyczne
CX3CR1	+	+	++
CD62L	-	-	-
CD163	-	-/+	-/+
CD11b	++	++	+
CD11c	++	++	++
CD47	+	+	++
SIRP α	++	++	+++
PD-1	+	+	-/+
PDL-1	-	-	-
PD-L2	-	-	-
CD80	-	-	-
HLA-DR	++	+++	++

-/+ <50% przesunięcia wz. kontroli izotypowej, + 50-100% przesunięcia wz. kontroli izotypowej, ++ >100% - 10^4 MFI, +++ > 10^4 MFI

Poszczególne subpopulacje są predysponowane także do pełnienia różnych funkcji – monocyty CD14⁺⁺CD16⁻ szybciej i efektywniej fagocytują, jako pierwsze są rekrutowane ze szpiku kostnego w czasie infekcji, przodują w procesach wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, CD14⁺⁺CD16⁺ są wydajniejsze w prezentacji antygenów, produkują cytokiny, biorą udział w regulacji apoptozy, angiogenezy i różnicowaniu, CD14⁺CD16⁺⁺ są zaangażowane w zależną od dopełniacza i fragmentu Fc γ przeciwciał fagocytozę i adhezję oraz odpowiedź przeciwwirusową. Heterogenność monocytów i zróżnicowaną odpowiedź na różne czynniki stymulujące potwierdzają dane literaturowe (Kapellos i in. 2019). Przykładem są prace dotyczące sekrecji cytokin przez różne subpopulacje. Wong i wsp. wskazują na wyższą produkcję G-CSF, IL-10, CCL-2, IL-6 przez monocyty klasyczne i TNF- α oraz IL-1 β przez monocyty nieklasyczne po 18h stymulacji LPS (Wong i in. 2011). Boyette i wsp. wykazali zaś, że najwięcej IL-1 β , IL-6 i TNF α po stymulacji ligandami dla receptorów toll – podobnych 1-9 (*ang. Toll - Like Receptors – TLR*) produkują monocyty klasyczne, a najmniej- nieklasyczne (Boyette i in. 2017). Populacja monocytów pośrednich uważana jest za głównych producentów reaktywnych form tlenu (*ang. ROS- Reactive Oxygen Species*), choć również w tej materii spotyka się dane mówiące o większej zdolności do produkcji ROS przez populację klasyczną (Ożańska, Szymczak i in. 2020; Kapellos i in. 2019). Przedstawiony podział monocytów nie wyczerpuje kwestii ich heterogenności. Wśród populacji CD16⁺ można wyróżnić dodatkowe subpopulacje ze względu na ekspresję molekuły Tie-2 i 6-sulfo LacNAc (slan). Monocyty Tie-2⁺ stanowią ok. 20% wszystkich monocytów i mają właściwości proangiogenne. Występują głównie wśród populacji pośredniej, choć nie wyłącznie. Monocyty slan⁺ stanowią 30-50% populacji nieklasycznej, w odpowiedzi na stymulację produkują wysokie stężenia TNF α i IL-12, co przypisywane jest subpopulacji nieklasycznej (Loon i in. 2012).

3. Monocyty w chorobach nowotworowych

W wielu rodzajach chorób nowotworowych obserwuje się monocytozę, a jej występowanie wiąże się z gorszym rokowaniem pacjentów (Olingy i in 2019). Niemniej jednak znaczenie w rozwoju nowotworów mogą mieć poszczególne subpopulacje i zarówno ich wzrost jak i spadek mogą mieć znaczenie diagnostyczne. Monocyty klasyczne i pośrednie rekrutowane są do niszy nowotworowej m.in. dzięki gradientowi stężenia CCL2 (Olingy i in. 2019) zaś monocyty nieklasyczne – CXCR3 (Zahran i in. 2019). Jedną z częściej opisywanych zmian fenotypu monocytów w krwi obwodowej indukowaną nowotworem jest spadek ekspresji HLA-DR i CD86 przy wzroście IL4Ra i Tie-2. Monocyty wykazujące fenotyp CD14⁺HLA-DR^{low} nazywane są monocytarnymi komórkami supresorowymi pochodzenia mieloidalnego (*ang. Monocytic Myeloid Derived Suppressor Cells M-*

MDSC) (Kiss i in. 2020). Odsetek poszczególnych subpopulacji monocytów zależy od rodzaju nowotworu, jego stadium i może mieć istotne znaczenie dla przebiegu tych chorób.

3.1 Czerniak

Pacjenci z czerniakiem w 4. stadium (wg klasyfikacji TMN) wykazują monocytopenię. Analiza subpopulacji monocytów wykazała znaczny spadek monocytów CD14⁺⁺, bez zmniejszenia liczby innych subpopulacji. Upośledzone są natomiast ich zdolności do zwiększania ekspresji CD80 i produkcji cytokin po stymulacji agonistami TLR3. W fenotypie pozostałych dwóch populacji stwierdzono spadek ekspresji genów dla TNFR2 i CD86 i zwiększoną ekspresję genu dla PDL-1 (Chavan i in. 2014). W leczeniu czerniaka obiecujące efekty wykazywało stosowanie blokady osi PD-1 - PD-L1 przy czym, dopiero analiza subpopulacji monocytów wykazała, iż pacjenci, którzy pozytywnie odpowiedzieli na terapię, mieli zwiększoną liczbę monocytów klasycznych CD14⁺⁺CD16⁻HLA-DR^{hi}. Dokonano także analizy obecności genów immunosupresyjnych w tej subpopulacji i nie wykazano różnic pomiędzy pacjentami odpowiadającymi i nieodpowiadającymi na terapię. Stąd wysnuto wniosek iż to właśnie liczba monocytów klasycznych, a nie ekspresja genów wpływa na skuteczność terapii (Krieg i in. 2018)

3.2 Rak żołądka

Również w raku żołądka zaobserwowano monocytopenię oraz obniżenie odsetka klasycznej subpopulacji monocytów, przy wzroście poziomu subpopulacji pośredniej i nieklasycznej w porównaniu do zdrowych dawców. Główną część badanych stanowili pacjenci zaawansowanym stadium choroby (Eljaszewicz i in. 2012). Kolejne doniesienie dot. raka żołądka mówi o różnym odsetku poszczególnych subpopulacji monocytów w zależności od cech fenotypowych nowotworu - rak żołądka HER-2⁺ wzmacnia rekrutację monocytów nieklasycznych do środowiska nowotworów. Skutkuje to gorszym rokowaniem pacjentów, słabszą odpowiedzią na leczenie i skróconym całkowitym przeżyciem. Monocyty nieklasyczne w mikrośrodowisku nowotworu mogą produkować IL-10, i zwiększać rekrutację neutrofilów, co również jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym (Lee i in. 2021).

3.3 Lite nowotwory wieku dziecięcego

W nowotworach pacjentów pediatrycznych (nerwiaku zarodkowym, siatkówczaku, guzie Wilms'a, wątrobiaku zarodkowym, mięsaku komórek prążkowanych, kostaniakomięsaku, mięsaku Ewings'a) obserwowano istotnie zwiększony odsetek monocytów pośrednich i nieklasycznych, a liczba monocytów klasycznych korelowała z dłuższym czasem przeżycia (Zahran i in. 2019).

3.4 Rak piersi i jajników

U pacjentek z nowotworem piersi wykryto zwiększony odsetek monocytów pośrednich i nieklasycznych. Przy czym różnica między grupą kontrolną a badaną była największa w 1. stadium (wg klasyfikacji TNM), gdzie odsetek komórek CD14⁺⁺ był najwyższy. Wraz z postępem choroby różnice te ulegały zmniejszeniu, choć nadal były istotne statystycznie (Feng i in. 2011). Z kolei w raku jajnika stwierdzono istotny wzrost liczby monocytów pośrednich, a spadek nieklasycznych. Liczba monocytów CD14⁺⁺CD16⁺ wykazywała dodatnią korelację z liczbą limfocytów T regulatorowych i ujemną korelację z liczbą limfocytów T cytotoksycznych w wysięku otrzewnowym pacjentek z rakiem jajnika. Również w przypadku raka jajnika odsetek monocytów CD14⁺⁺CD16⁺ może być markerem progresji choroby i wskaźnikiem skuteczności terapii (Prat i in. 2020).

3.5 Rak dróg żółciowych

Podwyższony stosunek monocytów pośrednich i nieklasycznych zaobserwowano dodatkowo u pacjentów z rakiem dróg żółciowych w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej jak i pacjentów z innymi chorobami związanymi z gospodarką żółciową organizmu, a wzrost ten był związany z gorszym rokowaniem pacjentów. Co więcej, zaobserwowano spadek odsetka tych subpopulacji monocytów po resekcji nowotworu. Stąd zaproponowano monocyty CD14⁺⁺CD16⁺CD14⁺CD16⁺⁺ jako marker do monitorowania aktywności choroby, skuteczności leczenia i ewentualnej wznowy (Subimerb i Pinlaor 2010).

3.6 Nowotwór głowy i szyi

U badanych pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi występowała monocytopenia ze zwiększonym odsetkiem monocytów pośrednich, a obniżonym klasycznych w porównaniu z grupą kontrolną. Także w przypadku tego nowotworu sugerowana jest ocena poziomu subpopulacji monocytów jako markera mogącego wspomóc diagnostykę (Song i in. 2018). Odmienne wyniki uzyskali Sakakura i wsp. – prezentowane przez nich dane wskazują na obniżenie odsetka monocytów pośrednich. Oprócz spadku ich liczebności zaobserwowano także nadekspresję molekuly PDL-1 na powierzchni (Sakakura i in. 2021). Rozbieżności między tymi doniesieniami mogą wynikać m.in. z powodu analizowania subpopulacji bez uwzględnienia stadium nowotworu. W badaniach Sakakury i wsp. dominującą część stanowili pacjenci w 4. stadium nowotworu, u Song'a i in. nieznacznie większą część stanowili pacjenci w stadium 1. lub 2. co może wskazywać, że wzrost poziomu monocytów pośrednich jest charakterystyczny dla wczesnych stadiów choroby.

3.7 Rak jelita grubego

W badaniu Schaurer'a i in. porównano odsetek subpopulacji monocytów u pacjentów z pierwotnym nowotworem jelita grubego i pacjentów ze zmianami przerzutowymi tego nowotworu. Wykazano znaczny wzrost liczebności subpopulacji pośredniej monocytów w porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów we wczesnych stadiach. U pacjentów z obecnymi przerzutami, odsetek monocytów pośrednich był niższy niż u pacjentów z pierwotnymi zmianami nowotworowymi, ale nadal istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej. Porównano również różnicę w odsetku monocytów Tie-2⁺ między tymi subpopulacjami i nie wykazano istotnych różnic. Zaproponowano także ocenę odsetka monocytów CD14⁺CD16⁺ jako marker diagnostyczny raka jelita grubego, będący niezależnym czynnikiem prognostycznym przebiegu tej choroby (Schauer i in. 2012).

3.8 Nowotwory hematologiczne

Chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (Diffuse Large B-cell Lymphoma – DLBCL)

W badaniu kohortowym z udziałem pacjentów cierpiących na DLBCL zbadano liczbę i udział poszczególnych subpopulacji monocytów w całkowitej puli monocytów. Wykazano wzrost liczby i odsetka *M-MDSC*, monocytów klasycznych i pośrednich. Chorobie tej towarzyszy także spadek liczby monocytów nieklasycznych i ta cecha jest specyficzna dla DLBCL w porównaniu do innych chłoniaków z komórek B. Analiza ekspresji genów supresyjnych, (np. IL-10, IDO, PD-L1), ujawniła, że monocyty nieklasyczne wykazują ich zwiększoną ekspresję w porównaniu z grupą kontrolną, u której ekspresji większości tych genów nie wykryto (Gallou i in. 2021).

Szpiczak mnogi (Multiple Myeloma- MM)

Jak już wspomniano – poszczególne subpopulacje monocytów mogą być rekrutowane w miejsce rozwoju nowotworu. U pacjentów ze szpizakiem mnogim dochodzi do rekrutowania monocytów CD16⁺⁺ do szpiku kostnego - miejsca rozrostu klonalnych komórek plazmatycznych. Potwierdzono dodatnią korelację pomiędzy liczbą plazmocytów a liczbą monocytów nieklasycznych w szpiku kostnym. (Sponaas i in. 2015).

Przewlekła białaczka mielomonocytyczna (Chronic Myelomonocytic Leukemia - CMML)

Procentowy udział subpopulacji monocytów w całej populacji może mieć również znaczenie diagnostyczne – zwiększony odsetek klasycznych monocytów w przewlekłej białaczce mielomonocytycznej może być czułym i specyficznym markerem tej choroby, pozwalającym nawet na rozróżnienie CMML od ich chorób dotyczących układu mieloidalnego. (Talati i in. 2017).

4. Podsumowanie

Przedstawione dane wskazują na istotną rolę jaką monocyty odgrywają w rozwoju choroby nowotworowej. Znamienne jest zarówno odsetek poszczególnych subpopulacji monocytów, ale także ich aktywność przeciw- lub pro-nowotworowa. Monocyty mogą być istotnym czynnikiem w procesie diagnozowania chorób nowotworowych, monitorowania leczenia i oceny remisji choroby. Poza tym – monocyty, jak i produkowane przez nie mediatory, mogą stanowić cel terapii

przeciwnowotworowej lub wsparcie innego rodzaju leczenia. Konieczna jest dalsza ocena funkcji monocytów w procesach nowotworowych i przeprowadzenie metaanaliz istniejących już doniesień, by móc wcześniej wykrywać zmiany nowotworowe i efektywniej je leczyć.

5. Literatura

- Boyette L, MacEdo C, Hadi K i in. (2017) Phenotype, Function, and Differentiation Potential of Human Monocyte Subsets. *PLoS ONE* 12(4):1–20
- Chavan R, Salvador D, Gustafson MP, i in. (2014) Untreated Stage IV Melanoma Patients Exhibit Abnormal Monocyte Phenotypes and Decreased Functional Capacity. *Cancer Immunology Research* 2(3): 241–48
- Coillard A, Segura E (2019) In Vivo Differentiation of Human Monocytes. *Frontiers in Immunology* 10(8): 1–7
- Eljaszewicz A, Jankowski M, Gackowska M i in. (2012) Gastric Cancer Increase the Percentage of Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺) and Nonclassical (CD14⁺CD16⁺) Monocytes. *Central-European Journal of Immunology* 37(4): 355–61
- Le Gouill S, Lhomme F, Irish JM i in. (2021) Nonclassical Monocytes Are Prone to Migrate into Tumor in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Frontiers in Immunology* 21(12)
- Feng AL, Zhu JK, Sun JT i in. (2011) CD 16 + Monocytes in Breast Cancer Patients : Expanded by Monocyte Chemoattractant Protein- 1 and May Be Useful for Early Diagnosis 2: 57–65
- Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I i in. (2019) Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology* 10(8): 1–13
- Kiss M, Caro AA, Raes G i in. (2020) Systemic Reprogramming of Monocytes in Cancer. *Frontiers in Oncology* 17(8)
- Krieg C, Nowicka M, Guglietta S i in. (2018) High Dimensional Single Cell Analysis Predicts Response to Anti- PD-1 Immunotherapy Affiliations. *Institute of Molecular Life Sciences* 24: 144–53
- Labani MA, Ashja-Mahdavi M, Loskog A i in. (2020) The Tumor Microenvironment: A Milieu Hindering and Obstructing Antitumor Immune Responses. *Frontiers in Immunology* 11 (5): 1–22
- Jeong J, Kim D, Park JH i in. (2021) Tumor-Infiltrating Neutrophils and Non-Classical Monocytes May Be Potential Therapeutic Targets for HER2 Negative Gastric Cancer. *Immune Network* 21(4): 1–16.
- Loon K, Wei W, Yeap H i in. (2012) The Three Human Monocyte Subsets : Implications for Health and Disease *Immunologic Research*, 53: 41–57.
- Olingy CE, Dinh HQ, i Hedrick CC (2019) Monocyte Heterogeneity and Functions in Cancer. *Journal of Leukocyte Biology* 106 (2): 309–22
- Ożańska A, Szymczak D, Rybka J (2020) Pattern of Human Monocyte Subpopulations in Health and Disease. *Scandinavian Journal of Immunology* 92(1):1–13.
- Prat M, Le Naour A, Coulson K i in. 2020. Circulating CD14 High CD16 Low Intermediate Blood Monocytes as a Biomarker of Ascites Immune Status and Ovarian Cancer Progression. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 20(8)
- Sakakura K, Takahashi H, Motegi SI i in. (2021) Immunological Features of Circulating Monocyte Subsets in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clinical Immunology* 8(22):108677
- Schauer D, Starlinger P, Reiter C in. (2012) Intermediate Monocytes but Not TIE2-Expressing Monocytes Are a Sensitive Diagnostic Indicator for Colorectal Cancer. *PLoS ONE* 7(9): e44450
- Song Y, Qian Z, Huidong Z i in. (2018) Frequency of Circulating CD14⁺⁺CD16⁺ Intermediate Monocytes as Potential Biomarker for the Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. 0–2
- Sponaas AM, Moen SH, Liabakk NB i in. (2015) The Proportion of CD16^β CD14 Dim Monocytes Increases with Tumor Cell Load in Bone Marrow of Patients with Multiple Myeloma 3(2): 94–102

- Stavast ChJ, Leenen PJM, Erkeland SJ (2018) The Interplay between Critical Transcription Factors and MicroRNAs in the Control of Normal and Malignant Myelopoiesis. *Cancer Letters* 28;427:28-37
- Subimerb C, Pinlao S (2010) Circulating CD 14 + CD 16 + Monocyte Levels Predict Tissue Invasive Character of Cholangiocarcinoma. *Clinical Experimental Immunology* 161(3): 471–479
- Talati Ch, Zhang L, Shaheenl G i in. (2021) Monocyte subset analysis accurately distinguishes CMML from MDS and is associated with a favorable MDS prognosis. *Blood* 129 (13): 1881–1883
- Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G i in. (2015) Seminars in Cancer Biology Immune Evasion in Cancer : Mechanistic Basis and Therapeutic Strategies. *Seminars in Cancer Biology* 35: S185–98
- Wong KL, Yi TJJ, Wong WC i in. (2011) Gene Expression Profiling Reveals the Defining Features of the Classical, Intermediate, and Nonclassical Human Monocyte Subsets. *Blood* 162(12): 326–355
- Zahran AM, Rayan A, Razik SHA i in. (2019) Prognostic Impact of Circulating Monocyte Subsets in Pediatric Solid Tumors. *Cancer Biomarkers* 25(4):371–79
- Ziegler-Heitbrock L (2015) Blood Monocytes and Their Subsets: Established Features and Open Questions. *Frontiers in Immunology* 6(8):1–5.
- Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S i in. (2010) Nomenclature of Monocytes and Dendritic Cells in Blood”, *Blood* 116(16):e74-80

3. Nadmierna podaż napojów energetycznych a ryzyko rozwoju chorób otępiennych

Excessive consumption of energy drinks and the risk of developing dementia diseases

Chadryś Katarzyna⁽¹⁾, Warecka Michalina⁽¹⁾, Adamek Ewa⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej na Wydziale Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

⁽²⁾ Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Adamek

Chadryś Katarzyna: s78750@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: kofeina, tauryna, demencja, choroba Alzheimera

Streszczenie

Napoje energetyczne (tzw. „energetyki”) są nieodłączną częścią diety większości młodych osób, ponieważ powodują szybkie pobudzenie organizmu. Producenci zapewniają o ich niezawodnym działaniu szczególnie w stanach zmęczenia i zaburzonej koncentracji oraz spadku energii po intensywnym lecz krótkotrwałym wysiłku fizycznym. Jednak tylko niewielka grupa konsumentów ma świadomość, że częste spożywanie napojów energetycznych może łatwo doprowadzić do uzależnienia się, a spożywanie produktów zawierających wysokie dawki, m.in kofeiny, może skutkować pojawieniem się efektów toksycznych. Składniki tych napojów mają wpływ na zdrowie mózgu, więc ich nadmierna podaż może przyczynić się do wystąpienia zaburzeń ze strony układu nerwowego. Pojawiają się też doniesienia o potencjalnym zwiększeniu ryzyka rozwoju demencji u osób spożywających napoje energetyczne w nadmiernych ilościach przez dłuższy czas. Niniejsza praca podsumowuje wyniki dotychczasowych badań na temat wpływu wybranych składników napojów energetyzujących na ryzyko rozwoju chorób otępiennych.

1. Wstęp

Kofeina, będąca popularnym psychostymulantem, naturalnie występuje m.in. w kawie, herbacie i kakao. Można ją również znaleźć w niektórych owocach, np. guarany. Kofeina jest powszechnie dodawana do wielu napojów i produktów spożywczych, stąd też ma zastosowanie jako jeden ze składników bezalkoholowych napojów gazowanych i napojów energetycznych. Te ostatnie, w zależności od producenta i rodzaju, nieznacznie różnią się składem, ale łączy je zawartość dużej ilości kofeiny. Innymi składnikami energetyków są tauryna, cukier lub inne substancje słodzące oraz guarana, witaminy z grupy B, glukuronolakton czy ekstrakty z żeń-szenia i miłorzębu japońskiego (Chen i in. 2020).

W Polsce, napoje energetyczne są dostępne w sprzedaży praktycznie we wszystkich sklepach spożywczych, ale także na stacjach benzynowych, w drogeriach i w sklepach internetowych. Są więc ogólnodostępne i mogą je legalnie kupić nawet osoby nieletnie. Młodzi traktują je jako zwykły napój i uzasadniają, że przyczyną ich zakupu jest ciekawy/oryginalny smak. Młodzież i młodzi dorośli stanowią około 30-50% wszystkich konsumentów tych produktów, a uzasadnieniem zakupu jest spodziewany efekt pobudzenia. To właśnie młodzi ludzie sięgają po nie szczególnie często, dostarczając do organizmu wysokie dawki m.in. kofeiny.

Napoje energetyczne przyjmowane rzadko i w niewielkich ilościach wykazują raczej pozytywny wpływ na fizjologię mózgu. Z kolei, większe dawki mogą wywoływać odwrotny efekt i przyczyniać się do zmian neurodegeneracyjnych i/lub zahamowania proliferacji komórek mózgowych. U osób w młodym wieku rozwój mózgu jest w kluczowej fazie dojrzewania, a więc wciąż niedojrzałe neurony mogą być szczególnie wrażliwe na wysokie dawki niektórych składników zawartych w napojach energetycznych. Zmiany w obrębie mózgowia mogą przyczyniać się do

rozwoju schorzeń neurologicznych, w tym zespołów otępiennych do których zalicza się chorobę Alzheimera (Serdar i in. 2019). Ze względu na to, że demencja jest nieuleczalna i niemożliwe jest zatrzymanie procesu chorobowego zachodzącego w mózgu, ważne jest poszukiwanie potencjalnych przyczyn jej powstawania w celu zapobiegania jej wystąpienia u pacjentów.

2. Charakterystyka demencji

Demencja, zwana również otępieniem, jest obecnie poważnym problemem zdrowotnym i społecznym. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), obecnie na świecie na tę chorobę cierpi około 50 mln osób, a w 2030 r. łączna liczba chorych osiągnie 75 mln. Ze względu na wydłużanie długości życia pacjentów, co jest związane z postępującym rozwojem medycyny, liczba pacjentów będzie stale wzrastać. Szacuje się, że w 2050 r. chorych będzie nawet 135 mln osób, czyli w ciągu najbliższych 30 lat ich liczba ulegnie prawie potrojeniu. W Polsce, w 2015 r., otępienie typu Alzheimera zdiagnozowano u 360-470 tys. osób i było to niemal 20% więcej chorych niż w 2005 r. Tak intensywna dynamika wzrostu liczby chorych wpłynęła na fakt, że w 2017 r. WHO wymieniła demencję jako priorytet zdrowia publicznego. Choroby otępienne należą do najkosztowniejszych chorób, ponieważ składają się na nie zarówno koszty bezpośrednie, związane z terapią i opieką nad chorym, jak i koszty pośrednie. Uwzględniają one utratę produktywności zawodowej i społecznej nie tylko pacjenta, ale w szczególności jego opiekuna.

Pomimo rozwoju farmakoterapii, wyleczenie demencji jest wciąż niemożliwe. Leki wykorzystywane w demencji towarzyszącej chorobie Alzheimera lub Parkinsona to inhibitory acetylocholinoesterazy takie jak donepezyl, rywastygmina czy galantamina. Wymienione preparaty jedynie łagodzą współistniejące objawy oraz czasowo poprawiają - bezpośrednio - komfort życia pacjentów i - pośrednio - ich bliskich i opiekunów. Z kolei, memantyna, antagonist receptorów N-metylo-D-asparaginowych (NMDA), nie wpływa na procesy neurodegeneracyjne (podobnie jak wymienione leki), ale działa neuroprotekcynnie w chorobie Alzheimera. Co więcej, nie każdy pacjent reaguje na farmakoterapię. Tym samym, szczególne znaczenie ma profilaktyka.

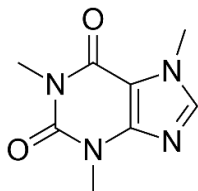
Demencję można ogólnie określić jako zespół kliniczny cechujący się postępującym pogorszeniem funkcji poznawczych i związaną z tym trudnością w wykonywaniu najprostszych czynności życia codziennego. W związku z utratą samodzielności, demencja dotyka nie tylko chorych pacjentów, ale także ich rodziny i najbliższych. Wyróżnia się 4 główne rodzaje demencji: choroba Alzheimera (najczęściej), demencja naczyniowa, otępienie z ciałami Lewy'ego i otępienie czołowo skroniowe. Objawy demencji pojawiają się stopniowo, a obraz kliniczny jest zróżnicowany w zależności od pacjenta. Deficyt funkcji poznawczych i wykonawczych powoduje, m.in. utratę pamięci, myślenia i rozumienia, trudności w mówieniu, zaburzenia zachowania i orientacji. W przypadku choroby Alzheimera występuje dodatkowo apraksja (upośledzenie czynności nabytych), afazja (upośledzenie mowy) i agnozja (zaburzone rozpoznawanie znanych elementów otoczenia). Przyczynami wymienionych objawów są niewydolność synaps łączących neurony mózgu, stan zapalny mózgowia i zmiany metabolizmu mózgowego skutkujące uszkodzeniem kory mózgowej. Potencjalne czynniki ryzyka demencji to, m.in. obciążający wywiad rodzinny, częste urazy głowy, choroby sercowo- i mózgowo-naczyniowe oraz inne choroby przewlekłe (cukrzyca, nadciśnienie, otyłość), dyslipidemia, stan psychiczny (przeżyta depresja), styl życia i poziom wykształcenia (Chen i in. 2020; NIK 2017; Duong i in. 2017).

3. Charakterystyka wybranych składników napojów energetycznych

Badania *in vitro* i *in vivo* nad wpływem składników występujących w napojach energetycznych na funkcjonowanie mózgu wskazują zarówno na ich pozytywne, jak i negatywne działanie. W skład każdego napoju energetycznego wchodzi kofeina, ale równie często w ich składzie można spotkać także taurynę.

Kofeina (1,3,7-trimetyloksantyna) jest psychoaktywnym alkaloidem purynowym (Rys.1). U ludzi i szczurów działa jako psychostymulant, a więc zwiększa czujność i niepokój oraz zmniejsza uczucie zmęczenia (Valle i in. 2018). Kofeina stanowi główny składnik napojów energetycznych, w których występuje najczęściej w dużych ilościach. W zdecydowanej większości energetyków

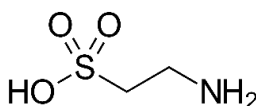
dostępnych w Polsce stężenie kofeiny wynosi $0,32 \text{ mg ml}^{-1}$. Pojemność puszkii to zazwyczaj 250 lub 500 ml, choć zdarzają się i butelki o pojemności 1000 ml.



Rys. 1. Struktura cząsteczki kofeiny.

Mechanizm działania kofeiny jest złożony. Oddziałuje, m.in. na receptory adenozynowe głównie A_1 i A_{2A} , jako nieselektywny agonista ze względu na jej strukturalne podobieństwo do adenozyny. Efekt taki jest obserwowany *in vivo* przy niższych stężeniach kofeiny w osoczu ($<250 \mu\text{mol l}^{-1}$). Receptory adenozynowe są rozmieszczone zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Z tego powodu kofeina wpływa na metabolizm, układy sercowo-naczyniowy i oddechowy (zwiększa przepływ krwi naczyń krwionośnych, podnosi tętno i ciśnienie krwi oraz zwiększa częstość oddechu) oraz na procesy neurozapalne, neuromodulacyjne i neuroprotektoryjne. W wyższych dawkach ($>250 \mu\text{mol l}^{-1}$), kofeina wykazuje agonistyczny wpływ na receptor rianodynowy (zwiększa uwalnianie wapnia) oraz działa jako nieselektywny kompetycyjny inhibitor fosfodiesteraz (zwiększa stężenie cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu - cAMP - poprzez hamowanie jego rozkładu). Wykazano, że kofeina wpływa również na receptory $GABA_A$ i NMDA, zmniejsza stężenie markerów prozapalnych (m.in. IL-6, TNF- α) i zwiększa stężenie markerów przeciwzapalnych (m.in. IL-10) w organizmie. Jednoznacznie stwierdzono, że spożywana w nadmiernych ilościach stanowi zagrożenie dla zdrowia, ponieważ powoduje lęki, niepokój, napady paniki, psychozy, manię, drażliwość i nerwowość oraz bezsenność, diurezę i kołatanie serca (Londzin i in. 2021; Chen i in. 2020).

Tauryna (kwas 2-aminoetanosulfonowy) to sulfonowany β -aminokwas (Rys.2). W odróżnieniu od kofeiny, jego źródłem jest nie tylko dieta, ale także synteza w organizmie (m.in. w wątrobie i mózgu) z cysteiny i metioniny.



Rys. 2. Struktura cząsteczki tauryny.

Tauryna wpływa na procesy neuromodulacyjne i neuroprotektoryjne. Stwierdzono jej wpływ na osmoregulację, stabilność błon komórkowych i modulację stężenia wapnia wewnątrz komórki. Tauryna oddziałuje na receptory NMDA (poprawia pamięć) oraz działa agonistycznie na receptory $GABA_A$ (korzystny wpływ na funkcje poznawcze, pamięć i procesy uczenia się) (Valle i in. 2018).

4. Przegląd literatury

Napoje energetyczne są szczególnie popularne wśród młodzieży oraz młodych dorosłych, choć sięgają po nie coraz młodsze osoby. Okres dzieciństwa i adolescencji to okres nie tylko szybkiego wzrostu ciała, ale także rozwoju mózgu: wzrasta objętość istoty białej (mielinizacja) i istoty szarej, zachodzi reorganizacja sieci neuronowej (istotne znaczenie ma prawidłowa budowa oligodendrocytów i integralność sieci neuronowych). Stąd tak ważne jest, aby żadne czynniki nie zakłócały tych procesów. Zarówno kofeina jak i tauryna praktycznie całkowicie (i w krótkim czasie) wchłaniają się z przewodu pokarmowego, przechodzą również przez barierę krew-mózg. Można więc wnioskować, że w przypadku nadmiernej podaży energetyków stężenie kofeiny i tauryny w mózgu jest naprawdę wysokie (Serdar i in. 2019).

Ze względu na fakt, że obie substancje są powszechnie stosowane w napojach energetycznych, w badaniach *in vitro* i *in vivo* oceniano zarówno ich osobny, jak i wspólny efekt. W niniejszej monografii opisano te eksperymenty, które wskazały na potencjalną możliwość uszkodzenia tkanek mózgu.

Serdar i in. badali *in vitro* niedojrzałe oligodendrocyty oraz neurony hipokampa wyizolowane ze szczurów Wistar. Komórki poddano inkubacji w pożywce z dodatkiem kofeiny i tauryny (łącznie i osobno) w stężeniach odpowiednio 0,3 mg ml⁻¹ i 4 mg ml⁻¹. Po 24 godzinach dokonano oceny ilościowej komórek za pomocą mikroskopii konfokalnej, wykorzystując immunocytochemię i immunoblotting. Na obrazach mikroskopowych widoczna była utrata niedojrzałych oligodendrocytów na poziomie 40-50%. Oba badane związki (łącznie i osobno) hamowały proliferację i zdolność do mielinizacji niedojrzałych oligodendrocytów. Sama tauryna wywołała słabsze efekty w porównaniu do kofeiny a ponadto nie wywoływała apoptozy komórek. Oba badane związki przyczyniły się do spadku zdolności do różnicowania się przetrwałych oligodendrocytów prawie o 85%. Kofeina i tauryna oddziaływały na dendryty pierwotne (przyłączone do somy) oraz dendryty „wyższe” (odgałęziające się od pierwotnych) w neuronach hipokampa. Zaobserwowano zmniejszenie liczby oraz długości dendrytów, szczególnie wyższych, co prowadzi do zmniejszenia liczby rozgałęzień dendrytycznych i - w konsekwencji - do zaburzenia tworzenia się sieci neuronowych. Wyniki tego eksperymentu potwierdziły, że skojarzone użycie kofeiny i tauryny wywołało bardzo wyraźne zmiany neurodegeneracyjne komórek mózgowych, przy czym użyto w nim wysokie stężenia i długi czas ekspozycji (Serdar i in. 2019).

W eksperymentach *in vitro*, zaobserwowano generowanie tzw. reaktywnych form tlenu (RFT) pod wpływem kofeiny i tauryny. Przy ich ograniczonym usuwaniu z komórek za pomocą mechanizmów ochronnych (np. enzymów antyoksydacyjnych), dochodzi do powstania tzw. stresu oksydacyjnego. Stopień zniszczeń wywołanych działaniem RFT wzrasta z wydłużeniem czasu działania i intensywnością czynnika sprawczego. Na uszkodzenia oksydacyjne narażone są zwłaszcza neurony. Wpływa na to, m.in. ich intensywny metabolizm tlenowy, mniejsza aktywność enzymów antyoksydacyjnych, większa zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej oraz sąsiedztwo komórek mikrogleju, zdolnych do generowania dużych ilości anionorodnika ponadtlenkowego. W doświadczeniach *in vitro*, najczęściej oznaczana jest aktywność trzech enzymów antyoksydacyjnych: katalazy (*Catalase*, CAT, E.C. 1.11.1.6; enzymu odpowiedzialnego za rozkład nadtlenu wodoru do wody i tlenu), dysmutazy ponadtlenkowej (*Superoxide dismutase*, SOD, E.C.1.15.1.1; metaloproteiny katalizującej dysmutację anionorodnika ponadtlenkowego) i peroksydazy glutationowej (*Glutathione Peroxidase*, GPX, enzymu rozkładającego nadtlenek wodoru i nadtlenu organiczne) (Karpieńska i Gromadzka 2013).

Valle i in. podawali dorosłym szczurom Wistar kofeinę (3,2 mg kg⁻¹) lub taurynę (40 mg kg⁻¹) oraz oba związki w skojarzeniu przez 28 dni. Zwierzętom podawano także rozcieńczony napój energetyczny znanej marki w stężeniu 5 ml kg⁻¹ masy ciała (odpowiednik jednej puszki), 7,5 ml kg⁻¹ m.c. (odpowiednik 2 puszek) i 10 ml kg⁻¹ m.c. (odpowiednik 3 puszek). Celem doświadczenia była ocena wpływu kofeiny i tauryny na generowanie stresu oksydacyjnego w ośrodkowym układzie nerwowym. U zwierząt, którym podano wymienione związki osobno lub w skojarzeniu, nastąpiło zmniejszenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych w hipokampie, korze przedczołowej i/lub prążkowi, a więc w strukturach odpowiadających, m.in. za pamięć, emocje czy też aktywność ruchową. Wyniki różniły się w zależności od podanego związku. Stwierdzono inhibicję aktywności CAT w hipokampie (po podaniu kofeiny osobno i w skojarzeniu z tauryną), SOD w korze przedczołowej i prążkowi (m.in. po podaniu samej tauryny) i GPX w każdej z badanych struktur (po podaniu badanych związków zarówno osobno, jak i w skojarzeniu). Jednocześnie wzrosło stężenie wolnych rodników w hipokampie i korze przedczołowej, co wywołało stres oksydacyjny. Zwierzęta badano również w testach behawioralnych (test Rotarod, test z wykorzystaniem labiryntu OX, badanie aktywności lokomotorycznej oraz pamięci rozpoznawania obiektów). Wykazywały one zachowania charakterystyczne dla organizmów przyjmujących napoje energetyczne, czyli zwiększenie uwagi i pamięci. Niestety, zaobserwowany pozytywny wpływ na sprawność mózgową szczurów był obserwowany przy podawaniu dawek przyczyniających się także do rozwoju stresu oksydacyjnego. U zwierząt, którym podawano niższe dawki napojów energetycznych, inhibicja

enzymów antyoksydacyjnych była mniejsza niż u tych, którym podawano wyłącznie kofeinę lub taurynę choć nie stwierdzono u nich zmian neurodegeneracyjnych. Prawdopodobnie, inne składniki napoju energetycznego niwelowały szkodliwe działanie kofeiny i tauryny. Jeśli informacja ta będzie potwierdzona w kolejnych badaniach, to producenci napojów będą mogli dobierać składniki w taki sposób, aby zminimalizować szkodliwe działanie kofeiny i tauryny (Valle i in. 2018).

W przebiegu choroby Alzheimera często obserwuje się dysfunkcję bariery krew-mózg, której uszkodzenie może powodować zapalenie nerwów i zwiększony stres oksydacyjny. Graneri i in. zbadali wpływ napojów energetyzujących na integralność tej bariery i stan zapalny układu nerwowego. W badaniu *in vivo*, samcom myszy C57BL/6J typu dzikiego podawano rozcieńczony wodą napój energetyczny znanej marki, napój energetyczny tej samej marki bez cukru lub popularny gazowany napój bezalkoholowy zawierający w składzie kofeinę. Po 13 tygodniach, dokonano oceny stanu mózgu za pomocą pólnościowej mikroskopii immunofluorescencyjnej. W przypadku zwierząt, którym podano napój energetyczny oraz bezalkoholowy napój gazowany zaobserwowano dwukrotnie większe stężenie IgG w mięszu mózgu, co świadczy o uszkodzeniu bariery krew-mózg. Po podaniu bezcukrowego napoju energetycznego omawiany efekt był mniejszy, choć zaobserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia Iba-1, świadczący o nadmiernej aktywacji mikrogleju i zapaleniu nerwów. W pozostałych grupach badanych takie zmiany nie wystąpiły. Naukowcy przypuszczają, że jest to rezultat użycia substancji słodzących (sukralozy i acesulfamu potasu) lub interakcji między nimi a pozostałymi składnikami napoju. Dodatkowo, u zwierząt przyjmujących bezcukrowy napój energetyczny istotnie statystycznie wzrosło stężenie IL-6 (cytokina prozapalna) i zmniejszyło się stężenie IL-10 i IL-4 (cytokiny przeciwzapalne). U wszystkich badanych zwierząt (we wszystkich grupach eksperymentalnych) zaobserwowano hiperglikemię, przy czym u myszy pojonych bezcukrowym napojem energetycznym stężenie glukozy we krwi było podobne jak u osobników z innych grup. Napoje energetyczne (z cukrem i bezcukrowe) wywoływały także zmiany ciśnienia krwi (spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego) (Graneri i in. 2021).

Oprócz kofeiny i tauryny, napoje energetyczne zawierają duże ilości węglowodanów odpowiadających za efekt pobudzenia organizmu. Długotrwałe przyjmowanie wysokich dawek cukru może wtórnie przyczynić się do rozwoju zaburzeń nerwowo-naczyniowych, co zaobserwowali m.in. Graneri i in. Choroby metaboliczne i naczyniowe mogą wiązać się z naczyniowym uszkodzeniem mózgu i rozwojem otępienia. Miao i in. przeprowadzili badanie kohortowe (oparte na badaniu Framingham Heart Study), którego celem była wtórna analiza, czy spożywanie słodzonych napojów wpływało na ryzyko wystąpienia otępienia czy udaru mózgu. W badaniu uczestniczyły łącznie 3702 osoby, z czego ostatecznie do analizy 2213 było zakwalifikowanych pod kątem wystąpienia demencji a 2916 - pod kątem udaru. W przypadku demencji, średni czas obserwacji wynosił 19 lat, a w przypadku udaru mózgu - 16 lat. W trakcie badań, u 553 osób rozwinęła się choroba otępienna, w tym u 26% pacjentów - choroba Alzheimera. Ponadto, u 203 osób doszło do udaru mózgu. Badacze ustalili, że długotrwałe wyższe spożycie cukru w napojach (więcej niż 7 porcji na tydzień) zwiększa ryzyko wystąpienia demencji, choroby Alzheimera i udaru mózgu. Wniosek ten oparto na wynikach analizy regresji Coxa, przy uwzględnieniu czynników zakłócających (płeć, wiek, wskaźnik masy ciała BMI i współistniejące choroby, takie jak cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze). Współczynniki ryzyka (ang. *Hazard Ratio*, HR), dla których miarą istotności statystycznej jest 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*, 95% CI), wynosiły 2,80 (95% CI 2,24-3,50) dla wszystkich rodzajów demencji, 2,55 (95% CI 1,55-4,18) dla choroby Alzheimera oraz 2,11 (95% CI 1,48-3,00) dla udaru mózgu (Miao i in. 2021).

Podobne badanie kohortowe oparte na FHS przeprowadzili Pase i in. Ich celem było ustalenie potencjalnej korelacji pomiędzy spożywaniem napojów słodzonych cukrem, naturalnymi i syntetycznymi zamiennikami cukru a ryzykiem wystąpienia otępienia i udaru mózgu. W projekcie uczestniczyło łącznie 3029 osób, z czego 2888 uczestników zostało zakwalifikowanych pod kątem wystąpienia udaru mózgu oraz 1484 pod kątem otępienia. W trakcie 10 letniego okresu obserwacji, u 97 osób wystąpił udar (z czego u 84% był to udar niedokrwienny), a u 81 osób rozwinęła się demencja (u 78% była to choroba Alzheimera). Na tej podstawie przyjęto, że spożywanie napojów bezalkoholowych słodzonych zamiennikami cukru zwiększyło ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu (HR = 2,96; 95% CI 1,26-6,97) oraz choroby Alzheimera (HR = 2,89; 95%

CI 1,18-7,07). Analogicznego efektu nie stwierdzono w przypadku osób spożywających napoje słodzone cukrem (Pase i in. 2017). Ponieważ badania te miały charakter obserwacyjny, wyklucza to ostateczne wnioskowanie na temat przyczynowości i czasowego powiązania między cukrem/zamiennikami cukru w napojach a rozwojem, m.in. choroby otępiennej.

Dostępne są również wyniki badań *in vivo* wskazujące, że kofeina i tauryna działają łagodząco na zaburzenia funkcji poznawczych w otępieniu, zmniejszają ryzyko jego wystąpienia oraz mogą być wykorzystane w leczeniu chorób otępiennych (Maia i de Mendonça 2002; Arendash i in. 2006; Costa i in. 2008; Prasanthi i in. 2010; Leite i in 2011; Jang i in. 2017; Oh i in. 2020).

5. Podsumowanie

W badaniach *in vivo*, czysta kofeina i tauryna w wysokich dawkach powodowały generowanie RFT. Neurony są szczególnie narażone na uszkodzenia oksydacyjne a generowanie dużej ilości RFT może spowodować degenerację neuronów w różnych obszarach mózgu, także neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej (potwierdzono, że stres oksydacyjny leży u podłoża choroby Parkinsona). Zaobserwowano również, że podanie napojów energetycznych, zawierających oba związki, może wpłynąć na integralność bariery krew-mózg i zmiany zapalne w mózgu. Omówione badania wskazują na potencjalne działanie neurodegeneracyjne napojów energetycznych spożywanych przez dłuższy czas w dużych ilościach. Należy jednak zwrócić uwagę, że dawki kofeiny i tauryny użyte w eksperymentach *in vitro* były wyższe od tych przyjmowanych wraz z napojem przez ludzi. Ponadto, w wielu pracach opisywane jest działanie wyłącznie izolowanego, wybranego związku.

6. Literatura

- Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K i in. (2006) Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience* 142(4): 941-952.
- Chen JQA, Scheltens P, Groot C i in. (2020) Associations Between Caffeine Consumption, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease* 78(4): 1519-1546.
- Costa MS, Botton PH, Mioranzzza S i in. (2008) Caffeine prevents age-associated recognition memory decline and changes brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor (TrkB) content in mice. *Neuroscience* 153(4): 1071-1078.
- Duong S, Patel T, Chang F (2017) Dementia: What pharmacists need to know. *Canadian Pharmacists Journal* 150(2): 118-129.
- Graneri L, Lam V, D'Alonzo Z i in. (2021) The Consumption of Energy Drinks Induces Blood-Brain Barrier Dysfunction in Wild-Type Mice. *Frontiers in Nutrition* 8: 668514.
- Jang H, Lee S, Choi SL i in. (2017) Taurine Directly Binds to Oligomeric Amyloid- β and Recovers Cognitive Deficits in Alzheimer Model Mice. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 975: 233-241.
- Karpińska A, Gromadzka G (2013) Stres oksydacyjny i naturalne mechanizmy antyoksydacyjne - znaczenie w procesie neurodegeneracji. Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 67: 43-53.
- Leite MR, Wilhelm EA, Jesse CR i in. (2011) Protective effect of caffeine and a selective A2A receptor antagonist on impairment of memory and oxidative stress of aged rats. *Experimental Gerontology* 46(4): 309-315.
- Londzin P, Zamora M, Kąkol B i in. (2021) Potential of Caffeine in Alzheimer's Disease - A Review of Experimental Studies. *Nutrients* 13(2): 537.
- Maia L, de Mendonça A (2002) Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *European journal of neurology* 9(4): 377-382.
- Miao H, Chen K, Yan X i in. (2021) Sugar in Beverage and the Risk of Incident Dementia, Alzheimer's Disease and Stroke: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 8(2): 188-193.

- Najwyższa Izba Kontroli (2017) NIK o opiece nad chorymi na Alzheimera.
<https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-opiece-nad-chorymi-na-alzheimera.html>
- Oh SJ, Lee HJ, Jeong YJ i in. (2020) Evaluation of the neuroprotective effect of taurine in Alzheimer's disease using functional molecular imaging. *Scientific Reports* 10(1): 15551.
- Pase MP, Himali JJ, Beiser AS i in. (2017) Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia: A Prospective Cohort Study. *Stroke* 48(5): 1139-1146.
- Prasanthi JR, Dasari B, Marwarha G i in. (2010) Caffeine protects against oxidative stress and Alzheimer's disease-like pathology in rabbit hippocampus induced by cholesterol-enriched diet. *Free Radical Biology and Medicine* 49(7): 1212-1220.
- Serdar M, Mordelt A, Müser K i in. (2019) Detrimental Impact of Energy Drink Compounds on Developing Oligodendrocytes and Neurons. *Cells* 8(11): 1381.
- Valle MTC, Couto-Pereira NS, Lampert C i in. (2018) Energy drinks and their component modulate attention, memory, and antioxidant defences in rats. *European Journal of Nutrition* 57(7): 2501-2511.

4. Charakterystyka psylocybiny i przegląd najnowszych badań *in vivo* oraz badań z udziałem ludzi nad jej działaniem przeciwdepresyjnym

Characteristics of psilocybin and review of the latest *in vivo* and clinical studies on its antidepressive effect

Chadryś Katarzyna⁽¹⁾, Adamek Ewa⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej na Wydziale Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

⁽²⁾ Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Adamek

Chadryś Katarzyna: s78750@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: psychostymulanty, halucynogeny, psylocyna, depresja

Streszczenie

Liczba osób chorujących na depresję, w tym młodzieży, co roku wzrasta. Ze względu na fakt, że leki przeciwdepresyjne obciążone są licznymi działaniami niepożądanymi a ich efekt terapeutyczny pojawia się dopiero po kilku tygodniach stosowania, poszukuje się bezpieczniejszych, szybciej działających i równie skutecznych substancji, mogących potencjalnie stanowić alternatywę dla tzw. antydepresantów. Już kilkanaście lat temu zauważono, że w farmakologii depresji mogą mieć zastosowanie psychostymulanty ze względu na ich oddziaływanie na receptory serotoninerdyczne w mózgu. Przykładem takiego związku jest psylocybin. Niniejsza praca przedstawia charakterystykę psylocybiny oraz omawia wyniki najnowszych badań *in vivo* nad jej potencjalnym działaniem przeciwdepresyjnym. W pracy wykorzystano artykuły dostępne w elektronicznych bazach danych PubMed.

1. Wstęp

Depresja należy do stosunkowo powszechnych zaburzeń psychicznych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO), obecnie około 3,8% ludności świata cierpi na tę jednostkę chorobową. Oznacza to, że zmagają się z nią łącznie około 280 mln osób na całym świecie, przy czym częściej chorują kobiety niż mężczyźni. W Polsce, na depresję choruje około 5,1% obywateli. Na rozwój depresji najbardziej narażone są osoby, które przeżyły traumatyczne sytuacje życiowe, np. żałobę, rozwód. Do jej powstania mogą się też przyczynić nadużywanie substancji uzależniających (np. alkoholu, narkotyków) lub przyjmowanie niektórych leków. Zaburzenia depresyjne obejmują:

- pojedyncze epizody depresyjne,
- nawracające (powtarzające się epizody depresyjne) oraz
- zaburzenia afektywne dwubiegunowe (naprzemienne występowanie epizodu depresyjnego oraz maniakalnego; epizod maniakalny charakteryzuje się drażliwością, euforią, zwiększoną aktywnością, gadatliwością i „gonitwą myśli” oraz podwyższoną samooceną i zmniejszoną potrzebą snu) (WHO 2021; Janiec i in. 2021).

Praktycznie każdy epizod depresyjny przejawia się obniżonym nastrojem (rozdrażnieniem, smutkiem, uczuciem pustki) oraz utratą przyjemności i zainteresowania jakimikolwiek czynnościami przez większość dnia. Takie zachowanie trwa przez co najmniej dwa tygodnie. Dodatkowo, mogą pojawić się inne zaburzenia behawioralne, m.in. osłabienie koncentracji, niska samoocena i poczucie beznadziejności, zaburzenia snu, uczucie zmęczenia, zmiany apetytu i wagi, a także myśli o śmierci i samobójstwie. U chorych na depresję mogą występować także dolegliwości somatyczne, w tym przewlekły ból (głowy, mięśni, stawów) i zaburzenia ze strony układu pokarmowego (zaburzenia apetytu, nudności, biegunki, zaparcia, dyskomfort w podbrzuszu), układu moczowo-płciowego (częstomocz, utrata libido) i sercowo-naczyniowego (kołatanie serca, ból w klatce piersiowej).

Wymienione powyżej dolegliwości skutkują pojawieniem się trudności w codziennym funkcjonowaniu osoby chorej, m.in. w życiu osobistym, rodzinnym, społecznym i zawodowym (WHO 2021; Janiec i in. 2021).

W mózgu osoby chorej na depresję dochodzi do zmian biochemicznych i morfologicznych. Pojawiają się też zmiany w funkcjonowaniu neuronów adrenergicznych i serotonergicznych struktur korowych i podkorowych mózgowia należących do układu limbicznego, zaburzenia funkcji układu GABA-ergicznego i cholinergicznego oraz zakłócenia hormonalne osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Ponadto, dysfunkcja układu serotonergicznego, wynikająca ze zmian liczby receptorów serotoninowych (5-HT), prowadzi do upośledzenia funkcjonowania układu dopaminergicznego (Janiec i in. 2021).

Depresja jest schorzeniem uleczalnym. Potwierdzono, że najlepsze efekty w jej leczeniu daje połączenie psychoterapii oraz indywidualnie dobranego leczenia farmakologicznego. Niestety, tego typu metody leczenia zaburzeń depresyjnych są powszechnie dostępne w krajach rozwiniętych. W państwach o niskich i średnich dochodach, ponad 75% chorych nie otrzymuje żadnego leczenia. Wynika to nie tylko z kosztów, ale również z traumatyzacji chorób psychicznych w społeczeństwie i omijania wizyty u lekarza z obawy o negatywną reakcję otoczenia na informację o leczeniu się. Jest to szczególnie niepokojące ze względu na fakt, że depresja może prowadzić do popełnienia samobójstwa. Szacuje się, że jest ono 4. najczęstszą przyczyną śmierci w grupie wiekowej 15-29 lat. Według WHO, co roku aż 700 000 osób odbiera sobie życie (WHO 2021; Janiec i in. 2021).

2. Charakterystyka psylocybiny i jej aktywnego metabolitu

Psychodeliki (inaczej halucynogeny, psychedeliki) to substancje wywołujące u człowieka działanie odurzające i zniekształcające rzeczywistość (halucynacje). Wyróżnia się dwie grupy tych związków: leki dysocjacyjne oraz klasyczne halucynogeny serotonergiczne i dopaminergiczne. W obrębie drugiej z wymienionych grup wyróżnia się:

- lizergamidy - w tym dietyloamid kwasu D-lizergowego (LSD) i ergotamina;
- fenetylaminy - np. 3,4-metylenodiodkso-N-metyloamfetamina (MDMA, ecstasy), p-metoksy-N-metamfetamina (PMMA) i pochodne meskaliny, np.: 2,5-dimetoksy-4-jodoamfetamina (DOI), 2,5-dimetoksy-4-metyloamfetamina (DOM) i 2,5-dimetoksy-4-chloroamfetamina (DOC);
- tryptaminy - np. dimetylotryptamina (DMT), α -metylotryptamina (AMT) oraz psylocybina (PCB) i jej metabolit - psylocyna (PCN) (Lowe i in. 2021).

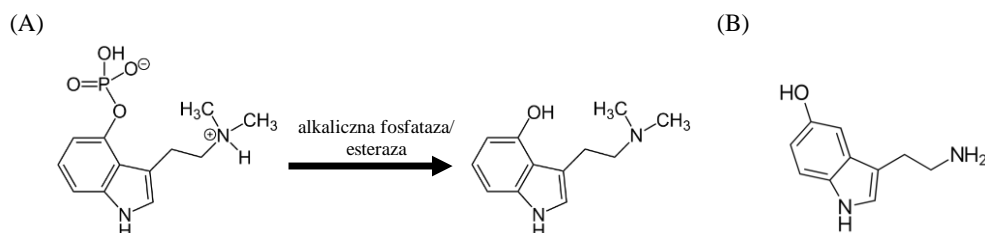
Substancje zaliczane do klasycznych halucynogenów oddziałują przede wszystkim na receptory serotoninowe zlokalizowane w mózgu. Receptory te regulują zwłaszcza procesy emocjonalne (lęk, agresja), jak i rytm okołodobowy, popęd seksualny czy apetyt. W związku z tym, substancje, które oddziałują na wymienione receptory mogą wpływać na łagodzenie objawów depresyjnych (Lowe i in. 2021).

Jednym z takich związków jest psylocybina (4-fosforyloksy-N,N-dimetylotryptamina). Ten alkaloid jest strukturalnym analogiem indoloaminy, która - ze względu na podobieństwo struktury chemicznej do serotoniny - może oddziaływać na funkcjonowanie układu serotonergicznego. PCB jest substancją halucynogenną, naturalnie występującą, m.in. w grzybach z rodzaju *Psilocybe* (najbardziej rozpowszechnionym gatunkiem jest *Psilocybe cubensis*) oraz w grzybach z rodzajów *Panaeolina*, *Pluteus*, *Panaeolus*, *Stropharia*, *Conocybe* i *Gymnopilus* (Coppola i in. 2022).

W zależności od gatunku grzyba, PCB wywołuje różne efekty psychodeliczne. Według starszych danych, działanie halucynogenne pojawia się po 70-90 minutach po doustnym przyjęciu dawki 8-25 mg, natomiast działanie psychomimetyczne pojawia się już po spożyciu 3-5 mg. Dostrzegalne psychologiczne efekty PCB korelują ze stężeniem jej aktywnego metabolitu w osoczu równym 4-6 ng/ml. Ze względu na wykorzystywanie PCB w badaniach klinicznych, zapotrzebowanie na ten związek jest duże. Ekstrakcja tego związku z naturalnie rosnących grzybów jest nieoptymalna, stąd też pozyskuje się go syntetycznie (Lowe i in. 2021).

Sama PCB nie wykazuje działania psychomimetycznego i stanowi jedynie tzw. „prolek”. W organizmie człowieka ulega szybkiej (trwającej 20-40 minut) defosforylacji w obecności

alkalicznej fosfatazy (w wątrobie) i niespecyficznej esterazy (w błonie śluzowej jelit). W wyniku tych przemian powstaje psylocyna (4-hydroksy-N,N-dimetylotryptamina), będąca aktywnym metabolitem PCB i wykazująca właściwe działanie psychodeliczne (Rys.1). Po doustnym przyjęciu PCB, maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte w ciągu 80-100 minut, a czas półtrwania wynosi około 160 min. Po podaniu dożylnym PCB wykazuje znacznie krótszy okres półtrwania (około 70 min) i czas działania, jednak skuteczność jest porównywalna jak po podaniu doustnym. Dalszy metabolizm PCB jest podobny do metabolizmu serotoniny. Zachodzi w wątrobie, pod wpływem oksydazy monoaminowej oraz dehydrogenazy aldehydowej. Po podaniu doustnym większość PCB, PCN i metabolitów glukuronidowych jest wydalana przez nerki po około 3 godzinach, a całkowite wydalanie z organizmu następuje po około 24 godzinach (Lowe i in. 2021; Coppola i in. 2022).



Rys. 1. Schemat reakcji defosforylacji psylocybiny do psylocyny (A); Struktura chemiczna serotoniny (B).

Najpopularniejszym modelem opisującym mechanizm działania przeciwdepresyjnego i halucynogennego PCN jest agonizm względem receptorów serotonergicznym 5-HT_{2A}. Ten aktywny metabolit silnie wiąże się również z innymi podtypami receptorów serotonergicznym (np. 5-HT_{1A/B/D/E}, 5-HT₅, 5-HT₆ i 5-HT₇) oraz receptorami nieserotoninowymi - receptorami dopaminergicznymi, np. D₃ (w odróżnieniu od innych halucynogenów nie stwierdzono wpływu na receptor D₂). Wykazano, że PCN może również wiązać się - choć słabiej - z receptorem imidazolinowym 1, receptorami α₂-adrenergicznymi (m.in. podtypy α_{2A} i α_{2B}) i transporterem serotoniny (Serotonin-Reuptake Transporter, SERT). Działanie hamujące SERT jest identyczne jak dla selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI), a więc leków powszechnie stosowanych w zaburzeniach depresyjnych. Prowadzi ono do wzrostu stężenia serotoniny w przestrzeni synaptycznej i nasilenia neurotransmisji serotonergicznej. Tym samym PCN moduluje przede wszystkim funkcjonowanie układu serotonergicznego (bezpośrednio), ale także wpływa na układ dopaminergiczny i glutaminergiczny (pośrednio) (Ling i in. 2022).

Mechanizm oddziaływania PCN na układ dopaminergiczny wciąż pozostaje niejasny choć stwierdzono, że wynika z interakcji tego układu z układem serotonergicznym. Istnieją przesłanki, że oddziaływanie PCN na receptory 5-HT_{2A} prowadzi do wzrostu stężenia dopaminy w prążkowie brzusznej. Skutkuje to wystąpieniem np. euforii i/lub depersonalizacji, co wskazuje na pośredni udział układu dopaminergicznego w wywoływaniu halucynacji. Modułacja funkcjonowania układu glutaminergicznego pod wpływem PCN również zachodzi poprzez pobudzenie receptorów 5-HT_{2A}. Prowadzi to do pobudzenia jonotropowych receptorów glutaminergicznym AMPARs (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptors) i NMDARs (N-methyl-D-aspartate receptors) w komórkach piramidowych kory mózgowej. Końcowym efektem jest wzrost ekspresji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), który wykazuje działanie neuroprotektynowe i zmniejszające reaktywność receptorów 5-HT_{2A} wobec zwiększonej aktywności neuroprzebieżników (tzw. down-regulation process). Z uwagi na to, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (Major Depressive Disorder, MDD) zaobserwowano nadekspresję receptorów 5-HT_{2A} (mechanizm nieznan), to zmniejszenie ich reaktywności przez BDNF może skutkować łagodzeniem objawów depresyjnych i lękowych. PCB hamuje także uwalnianie cytokin prozapalnych (w szczególności IL-6 i TNF-α). Ze względu na fakt,

że stan zapalny jest powiązany z patogenezą depresji, to omawiane oddziaływanie może pośredniczyć w działaniu przeciwdepresyjnym omawianej substancji (Ling i in. 2022).

Można wyróżnić dwa efekty działania PCB, tzn. psychiczne i somatyczne. Do pierwszych zalicza się, m.in. stan podobny do snu, halucynacje i złudzenia, synestezję, zaburzenia świadomości, derealizację i depersonalizację, zmiany nastroju, samopostzegania i koncentracji, urojenia, euforię, ataki paniki, uderzenia gorąca oraz bóle i zawroty głowy. Z kolei, objawy somatyczne to, m.in. rozszerzenie źrenic, zaburzenia pracy serca i ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, ból brzucha), nietrzymanie moczu, niewydolność nerek, osłabienie i drżenie mięśni, dysmetria oraz hipoksja (Lowe i in. 2021; Coppola i in. 2022).

PCB przypisuje się najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa spośród wszystkich halucynogenów. Charakteryzuje się ona niskim potencjałem uzależniającym, niską toksycznością, wywoływaniem bezpiecznych reakcji psychologicznych i brakiem niekorzystnych objawów psychologicznych lub fizjologicznych po spożyciu. Jej przedawkowanie zdarza się bardzo rzadko. Ze względu na brak wystarczających informacji, nie da się potwierdzić lub wykluczyć jej działania genotoksycznego i teratogennego (Lowe i in. 2021; Coppola i in. 2022).

W Polsce, PCB znajduje się w wykazie środków odurzających (grupa I-P). W większości stanów w USA jest ona traktowana jako narkotyk o dużym potencjale nadużywania.

3. Przegląd badań *in vivo*

W 2001 r. Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wyraziła zgodę na przeprowadzenie w USA badań klinicznych nad przydatnością PCB w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych. W 2006 r. opublikowano wstępne wyniki, które wskazywały na wyraźną poprawę stanu pacjentów. W niniejszej pracy wykorzystano najnowsze publikacje opisujące badania kliniczne nad potencjałem PCB w łagodzeniu objawów depresyjnych.

Przykładem są doświadczenia prowadzone przez Carhart-Harris i in. Jedno z nich z 2018 r. miało na celu sprawdzenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii PCB w depresji lekoopornej. Brało w nim udział 19 pacjentów z chorobą o średnim i ciężkim nasileniu, którym nie pomagały przynajmniej 2 leki przeciwdepresyjne. W doświadczeniu stosowano dwie dawki PCB, które podano podczas dwóch sesji, w odstępie 7 dni. Podczas pierwszej podano 10mg a podczas następnej 25 mg. Przed przyjęciem preparatu, po 1, 2, 3 i 5 tygodniach oraz po 3 i 6 miesiącach (6 punktów pomiarowych) oceniano zmiany intensywności objawów depresji. W tym celu użyto inwentarz QIDS-SR16 (16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology), przeznaczony do pomiaru nasilenia objawów zaburzeń depresyjnych (im wyższy wynik w teście, tym większa intensywność). Przed przyjęciem pierwszej dawki PCB, stan większości pacjentów odpowiadał kryteriom ciężkiej (16-20 pkt) i bardzo ciężkiej (21-27 pkt) depresji. Już po pierwszym tygodniu badani stwierdzili poprawę swojego samopoczucia a dodatkowo istotne zmiany w intensywności depresji potwierdzono w inwentarzu QIDS-SR16 (średni spadek o około 9 pkt). Autorzy badań przeprowadzili także test pod nazwą Skala Depresji Becka (Beck Depression Inventory, BDI). Wykazał on początkowy spadek objawów depresyjnych (po 1. tygodniu) a następnie ich stopniowy wzrost (po 3 i 6 miesiącach). Z uwagi na fakt, że test BDI był przeprowadzony bez uwzględnienia grupy kontrolnej to jego wyników nie można jednoznacznie interpretować. Według samooceny pacjentów, PCB była dobrze tolerowana i nie wystąpiły skutki uboczne. Autorzy badania sądzą, że PCB może być skutecznym preparatem w terapii lekoopornej depresji (Carhart-Harris i in. 2018).

W pracy tych samych naukowców z 2017 r. dokonano oceny stanu mózgu przed- i po przyjęciu PCB, za pomocą fMRI (funkcjonalny rezonans magnetyczny). Badanie to wykonano przed- i dzień po zakończeniu eksperymentu, czyli po 5 tygodniach. Zaobserwowano w nim, m.in. zmniejszony przepływ krwi w korze skroniowej, w tym w ciele migdałowatym. Zmniejszenie mózgowego przepływu krwi korelowało ze zmniejszeniem objawów depresyjnych. Według autorów pracy PCB działa na zasadzie „resetu” mózgu u osób z zaburzeniami depresyjnymi. Uruchamia ona obszary mózgu, które zwykle są nieaktywne, tzn. stymuluje mózg do rozwijania pewnych aktywności, które rekompensują zaburzenia połączeń odpowiedzialnych za występowanie depresji (Carhart-Harris i in. 2017).

W nowszym badaniu, Carhart-Harris i in. porównywali działanie PCB z dostępnymi na rynku lekami przeciwdepresyjnymi. Przeprowadzono kontrolowane, podwójnie ślepe, randomizowane badanie kliniczne fazy II porównujące działanie omawianego związku z działaniem escitalopramu (ESC, lek należący do grupy SSRI) w terapii MDD. W doświadczeniu trwającym 6 tygodni brało udział 59 pacjentów. Połowa chorych przyjęła doustnie dwie oddzielne dawki PCB (25 mg) podczas dwóch sesji, w odstępie 3 tygodni. Drugiej połowie pacjentów podano PCB (1 mg) podczas dwóch sesji, w odstępie 3 tygodni oraz ESC (10 mg) - zamiast placebo - w pozostałe dni. W połowie badania (od początku 4. tygodnia) chorzy w drugiej grupie przyjmowali ESC w podwójnej dawce (20 mg). Do oceny zmian objawów depresyjnych wykorzystano inwentarz QIDS-SR16. U pacjentów, którzy przyjmowali PCB i ESC stwierdzono poprawę samopoczucia (w odniesieniu do wartości wyjściowych obniżenie o odpowiednio 8 i 6 pkt). Stwierdzone działania niepożądane dotyczyły podobnego odsetka badanych (około 85%) w obu grupach. Wśród osób przyjmujących ESC występował niepokój i suchość w ustach, natomiast wśród osób przyjmujących PCB - ból głowy. Innych działań niepożądanych nie stwierdzono. To badanie wykazało, że PCB działa szybciej niż powszechnie stosowane antydepresanty, jak również wykazuje potencjalnie podobną lub nawet nieznacznie lepszą skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania (Carhart-Harris i in. 2021).

Becker i in. badali, czy antydepresanty (tzn. ESC) wchodzi w interakcję z PCB. Przeprowadzili kontrolowane, podwójnie ślepe, randomizowane badanie kliniczne w układzie naprzemiennym (krzyżowym). W eksperymencie wzięło udział 27 pacjentów podzielonych na 2 grupy. Pierwszej grupie podawano początkowo ESC w dawce 10 mg (przez 7 dni) a następnie w dawce 20 mg (przez kolejne 7 dni). Miało to na celu osiągnięcie u pacjentów takiego stężenia ESC jakie występuje w osoczu osób stosujących długotrwałą terapię tym lekiem. Druga grupa otrzymywała przez 14 dni placebo. W 14. dniu pacjentom z obu grup podano PCB (25 mg) po wcześniejszym przyjęciu ESC/placebo. Po 2 dniach przerwy (czas potrzebny do całkowitej eliminacji leku z ustroju), dokonano zmiany układu grup i powtórzono 14 dniowe badanie z podaniem PCB w ostatnim dniu. Wykazano, że terapia ESC nie wpływa na efekty działania i farmakokinetykę PCB. Ponadto, ESC hamuje stymulujące działanie PCB, które zwiększa ciśnienie tętnicze i rozszerza źrenice, oraz ogranicza ostrzejsze działania niepożądane PCB. ESC nie oddziałuje również na zmianę ekspresji genów *HTR2A* i *SCL6A4* kodujących receptor 5-HT_{2A} i SERT oraz wywołany PCB wzrost stężenia BDNF w osoczu. Według autorów badania, wyniki są zadowalające, jednak nie wiadomo czy można je odnieść do innych leków przeciwdepresyjnych (Becker i in. 2022).

Davis i in. także oceniali skuteczność PCB w leczeniu MDD. Przeprowadzili kontrolowane, randomizowane, 16-tygodniowe badanie kliniczne. 27 uczestników podzielono na 2 grupy: natychmiastowego (A) i opóźnionego (B) leczenia. Osobom z grupy A podawano PCB w 2 sesjach w odstępie 10 dni. Podczas pierwszej sesji podano dawkę 20mg/70 kg masy ciała a podczas drugiej - 30 mg/70 kg m.c. Pacjenci z grupy B przyjmowali takie same dawki PCB i również w dwóch sesjach, ale dopiero po 8 tygodniach. Do oceny stanu psychologicznego użyto, m.in. skalę GRID-HAMD (GRID-Hamilton Depression Rating Scale), inwentarz QIDS-SR16 oraz skalę BDI-II (w każdym z wymienionych, wyższy wynik wiąże się z większym natężeniem depresji). Wyniki zbierano w 1. i 4. tygodniu po drugiej sesji w obu grupach oraz w 5. i 8. tygodniu okresu opóźnienia grupy B. Wyjściowa wartość GRID-HAMD (średnio ≈ 23 pkt) zmniejszyła się (do około 9 pkt) po 1. i 4. tygodniu dla obu grup. W inwentarzu QIDS-SR16, istotnie statystyczne obniżenie wartości stwierdzono już po jednym dniu od przyjęcia pierwszej dawki PCB. W grupie A, po 1. i 4. tygodniu nastąpiło zmniejszenie wyjściowej wartości (16 pkt) o około 70%. Ponadto, w tej grupie wartości BDI-II zmniejszyły się o 75% po 1. i 4. tygodniu. Według autorów, świadczy to o skuteczności oraz szybkim i utrzymującym się antydepresyjnym działaniu PCB w leczeniu MDD (Davis i in. 2021).

W celu ustalenia długotrwałego antydepresyjnego działania PCB, obserwacja pacjentów biorących udział w powyżej opisanym badaniu została przedłużona do 12 miesięcy. Wyniki GRID-HAMD (wyjściowo ≈ 23 pkt) były nadal obniżone i wyniosły 9, 7 i blisko 8 pkt, odpowiednio, po 3., 6. i 12. miesiącu. Oznaczało to, że efekt przeciwdepresyjny utrzymywał się przez rok od podania PCB. Wyniki pozostałych kwestionariuszy również wskazywały na istotne statystycznie złagodzenie objawów depresyjnych. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych. Autorzy

badania twierdzą, że podanie zaledwie dwóch dawek PCB w dwóch sesjach wpłynęło na poprawę nastroju depresyjnego, która utrzymywała się nawet po 12 miesiącach (Gukasyan i in. 2022).

Uważa się, że z rozwojem depresji związana jest utrata synaps. W związku z tym, w patofizjologii depresji istotną rolę może mieć zmiana gęstości synaptycznej w obszarach mózgu zaangażowanych w przetwarzanie emocji (hipokamp, kora przedczołowa). Raval i in. przeprowadzili *in vivo* badanie, w którym oceniali wpływ PCB na zwiększenie gęstości presynaptycznej (związanej z gęstością białka pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A)) oraz zmniejszenie ilości receptorów 5-HT_{2A} w mózgu. W eksperymencie wykorzystano dwie grupy samic duńskich świń (Yorkshire x Duroc x Landrace), którym dożylnie podano PCB w dawce 0,08 mg/kg m.c. lub 0,9% NaCl jako placebo (grupa kontrolna). W obrębie każdej z grup, połowę zwierząt poddano eutanazji 1 dzień po podaniu substancji a połowę - po 7. dniach. Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost gęstości SV2A w hipokampie w 1. i 7. dniu od podania PCB (odpowiednio o 4 i 9%) oraz w korze przedczołowej w 7. dniu (o 6%) w porównaniu do grupy kontrolnej. Odnotowano także przejściową redukcję liczby receptorów 5-HT_{2A}. Po 1 dniu, gęstość wymienionych receptorów w hipokampie i korze przedczołowej po zastosowaniu antagonisty receptora zmniejszyła się odpowiednio o 29 i 15%, natomiast po zastosowaniu agonisty receptora o 43% i 50%. Jednak po 7 dniach, gęstość receptorów była zbliżona do gęstości, jaka była obserwowana u zwierząt przyjmujących 0,9% NaCl. Autorzy badania wykazali, że pojedyncza dawka PCB powoduje zwiększoną synaptogenezę oraz silny, choć nietrwały, spadek gęstości receptorów 5-HT_{2A} (Raval i in. 2021).

4. Podsumowanie

Przegląd najnowszych badań *in vivo* pozwala przypuszczać, że PCB rzeczywiście może w przyszłości stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę dla leków przeciwdepresyjnych. Dotychczasowe badania kliniczne wykazały, że zmniejszone objawy depresyjne (potwierdzone w różnych kwestionariuszach i testach) utrzymują się nawet przez 12 miesięcy. Ponadto, poprawa samopoczucia pacjentów pojawia się zdecydowanie szybciej niż w przypadku terapii lekami przeciwdepresyjnymi i często już po 1-2 dawkach. Pomimo tych obiecujących wyników, konieczne jest przeprowadzenie kontrolowanych badań klinicznych obejmujących jeszcze większą liczbę pacjentów. Tego typu badania powinny trwać dłużej niż dotychczasowe, aby móc określić ryzyko pojawienia się ewentualnych długofalowych skutków ubocznych przyjmowania PCB. Dzięki tego typu badaniom będzie również możliwe jednoznaczne ustalenie jej mechanizmu działania.

5. Literatura

- Becker AM, Holze F, Grandinetti T i in. (2022) Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther* 111(4): 886-895.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ i in. (2018) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology* 235(2): 399-408.
- Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R i in. (2021) Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med* 384(15): 1402-1411.
- Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M (2017) Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports* 7(1): 13187.
- Coppola M, Bevione F, Mondola R (2022) Psilocybin for Treating Psychiatric Disorders: A Psychonaut Legend or a Promising Therapeutic Perspective? *J Xenobiot* 12(1): 41-52.
- Davis AK, Barrett FS, May DG i in. (2021) Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 78(5): 481-489.
- Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS i in. (2022) Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol* 36(2): 151-158.
- Janiec W, Cegięła U, Folwarczna J i in. *Kompendium Farmakologii*. PZWL, Warszawa 2021.
- Ling S, Ceban F, Lui LMW i in. (2022) Molecular Mechanisms of Psilocybin and Implications for the Treatment of Depression. *CNS Drugs* 36(1): 17-30.

- Lowe H, Toyang N, Steele B i in. (2021) The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules* 26(10): 2948.
- Raval NR, Johansen A, Donovan LL i in. (2021) A Single Dose of Psilocybin Increases Synaptic Density and Decreases 5-HT_{2A} Receptor Density in the Pig Brain. *Int J Mol Sci* 22(2): 835.
- World Health Organization (2021) Depression. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>

5. Przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwpierwotniakowe właściwości pochodnych fenotiazyn

Antiviral, antibacterial and antiprotozoal properties of phenothiazine derivatives

Ilona Gęsikowska⁽¹⁾, Damian Pielorz⁽²⁾, Małgorzata Jeleń⁽³⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Małgorzata Jeleń, prof. SUM

Ilona Gęsikowska: ilonagesikowska@o2.pl

Słowa kluczowe: aktywność przeciwbakteryjna, aktywność przeciwwirusowa, aPTD, COVID-19, fenotiazyny

Streszczenie

Fenotiazyny to grupa związków zaliczana do typowych leków przeciwpсихотycznych pierwszej generacji, stosowanych głównie w leczeniu takich schorzeń, jak schizofrenia, afektywne zaburzenia dwubiegunowe, zaburzenia psychotyczne z objawami urojeniowymi czy wymioty. W dobie pandemii zaobserwowano związek tych leków, z korzystnym dla pacjenta wpływem na przebieg choroby COVID-19, co zasugerowało, że związki z tej grupy mogą być przydatne w profilaktyce, czy nawet we wspomaganiu leczenia chorób wirusowych czy bakteryjnych takich jak na przykład gruźlica. Wyniki badań na dzień dzisiejszy potwierdzają postawioną tezę, jednak wciąż prowadzone są analizy nad mechanizmami działania w niektórych chorobach. Jedną z ciekawszych metod leczenia chorób bakteryjnych, między innymi za pomocą fenotiazyn, jest stosowanie tej grupy związków jako fotouczulacza w przeciwdrobnoustrojowej terapii fotodynamicznej (aPDT).

1. Wstęp

Fenotiazyny to grupa liniowo skondensowanych, trójpierścieniowych, heterocyklicznych związków, które w swojej budowie zawierają azot i siarkę. Związki te są zaliczane do przeciwpсихотycznych leków pierwszej generacji wykorzystywanych w leczeniu schizofrenii, afektywnego zaburzenia dwubiegunowego, zaburzenia psychotycznego z objawami urojeniowymi czy wymiotów. Mechanizm działania leku opiera się na działaniu antagonistycznym receptory dopaminergiczne w szlaku mezolimbicznym, selektywnie hamując receptor D2 w wyniku czego znoszona jest nadaktywność dopaminy w synapsach, efektem czego jest spadek pozytywnych objawów takich jak halucynacje czy urojenia. Chociaż fenotiazyny znane są od XIX wieku i powszechnie stosuje się w wyżej wymienionych schorzeniach, ze względu na ciekawe właściwości chemiczne i biologiczne, znajdują się nadal w kręgu zainteresowań wielu badaczy. Od pewnego czasu pojawia się coraz więcej doniesień o nowych aktywnościach biologicznych klasycznych, neuroleptycznych fenotiazyn, jak i o szerokim spektrum działania nowych analogów tych związków. Ostatnie doniesienia dotyczą aktywności przeciwnowotworowych, antyplazmidowych, przeciwwirusowych, przeciwwzapalnych, antybakteryjnych, odwrócenia oporności wielolekowej, przeciwtleniających, przeciwhiperlipidemicznych a także potencjalnego wykorzystania w leczeniu chorób Alzheimera i Creutzfeldta-Jakoba. (Pluta i in. 2017)

Z badań nad mechanizmem działania przeciwnowotworowego fenotiazyn wynika, że hamują one cykl G1 komórek nowotworowych, zmniejszając stężenie cyklin aktywujących replikację DNA, a co za tym idzie hamują cały proces replikacji DNA. W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano aktywności przeciwoznaczne fenotiazyn przeciw *Trypanosoma cruzi*. W tym przypadku mechanizm działania polega na hamowaniu reduktazy trypanotyonu, czego skutkiem są zaburzenia

cyklu komórkowego, prowadzące do skumulowania komórek pasożyta w fazie G2, przez co jądra komórkowe nie ulegają podziałowi. (Pluta i in. 2011)

W tej pracy szerzej zostaną omówione właściwości przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwpierwotniakowe neuroleptyków fenotiazynowych. Właściwości przeciwwirusowe tej grupy związków zostały zaobserwowane na oddziałach zamkniętych w szpitalach psychiatrycznych, gdzie obserwowano niższy odsetek osób chorujących lub ciężko przechodzących chorobę COVID-19. Innymi mikroorganizmami, których patogenne działanie jest ograniczane lub całkowicie hamowane przez fenotiazyny, są bakterie takie jak: *Acinetobacter Baumannii*, *Clostridioides difficile* czy *Mycobacterium tuberculosis*. Dodatkowo zostanie omówiona przeciwdrobnoustrojowa terapia fotodynamiczna (aPDT), w której fenotiazyny pełnią funkcję fotouczulacza. Szereg prac dowodzi o skuteczności tej metody, np.: w leczeniu zakażeń bakteriami w jamie ustnej. (Aguilar-Vega i in. 2021)

2. Właściwości przeciwwirusowe

Koronawirusy to rodzina zakaźnych cząstek o wielkości 80-160 nanometrów, które posiadają na swojej powierzchni glikoproteiny w kształcie zbliżonym do maczug. Należą do klasy wirusów z pojedynczym RNA o dodatniej polaryzacji. Jest to jeden z największych genomów jaki może wystąpić w całej grupie wirusów RNA, który zawiera informacje na temat budowy 4 białek strukturalnych: glikoproteiny kolczastej (S), białka otoczki (kopertowego) (E), białka błonowego (M) oraz białka nukleokapsydu (N). Materiał genetyczny wirusów ma duże skłonności do częstych mutacji, dlatego do tej pory poznano już 7 szczepów, z których 3 wywołują ciężkie choroby. Białko S jest odpowiedzialne za łączenie się z receptorem i wtargnięciem do wnętrza komórki, czyniąc go istotnym celem molekularnym w procesie tworzenia farmakoterapii zakażeń tą rodziną wirusów. (Otręba i in. 2020)

Po wybuchu pandemii koronawirusa SARS-CoV-2, w 2020 roku duża część specjalistów zwróciła uwagę na grupę osób cierpiących na choroby psychiczne, które były w tym czasie hospitalizowane. Z powodu nasilonego reżimu sanitarnego, a zatem zachowywania dystansu społecznego, noszeniu maseczek i zalecanej izolacji od innych osób spodziewano się pogorszenia stanu zdrowia tych osób. Sytuacja dodatkowo była skomplikowana przez fakt, że pacjenci z tej grupy często nadużywają papierosów, prowadzą mało aktywny tryb życia i niezdrowo się odżywiają, co zwiększa prawdopodobieństwo chorób układu oddechowego oraz obniżonej odporności organizmu na takie patogeny jak SARS-CoV-2. Jednak sytuacja pozwoliła na zaobserwowanie właściwości przeciwwirusowych w tej grupie leków. W dwóch zamkniętych szpitalach psychiatrycznych zostało przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne, obejmujące farmakoterapię osób, które przyjmowały jeden z trzech leków: haloperidol, klopazpinę i jedną z pochodnych fenotiazyny (tiorydazyna, trifluoperazyna, prometazyna, chlorpromazyna lub lewomepromazyna). Po przeanalizowaniu danych, haloperidol nie wykazał żadnych działań protekcyjnych przed zakażeniem SARS-CoV-2, klopazyna takie działanie już wykazywała, a w przypadku fenotiazyny nie zostały znalezione istotne statystycznie związki. (Cintia i in. 2021) Na jednym badaniu nie porzeczono i przeprowadzono kolejne badania, których wyniki sugerują, że leki przeciwpsychotyczne z grupy fenotiazyn mogą mieć profilaktyczne działanie w zakresie leczenia COVID-19. (Javelot i in. 2020) Pochodne fenotiazyny zbadano pod kątem działania na klatrynę, czyli białko, które jest miejscem specyficznej endocytozy zależnej od tej cząsteczki. Jak się okazało, grupa tych związków wykazuje działanie blokujące wejście do komórki zależne od wspomnianego białka, zapobiegając tworzeniu szczelin w błonie cytoplazmatycznej, które są powlekane przez klatrynę. (Xu i in. 2020) Mimo to trzeba wziąć pod uwagę, że na właściwości ochronne lub na przebieg samej choroby mogą wpływać też inne czynniki, związane ze stosowaniem wielu substancji psychoaktywnych stosowanych w lecznictwie zamkniętym lub połączeniem leku z nikotyną. To otwiera kolejne możliwości badań zależności między fenotiazynami, a wpływem na kondycję organizmu w momencie zetknięcia się z wirusem SARS-CoV-2. (Javelot i in. 2020) Emmanuel Stip analizując dokładniej mechanizm działania chlorpromazyny na SARS-CoV-2, przedstawił w swojej pracy, że oprócz klatryny ważnymi cząsteczkami są również adapter AP-2, dynamina oraz szereg białek pomocniczych pełniących funkcję sortowania czy deformacji błony komórkowej. Chlorpromazyna wpływa na redystrybucję

pakietów AP-2 hamując endocytozę zależną od klatryny. Ten mechanizm tłumaczy spowolnienie lub zahamowanie aflawirusów, wirusa zapalenia wątroby typu C, SARS-CoV-2 czy MHV-2. Ponadto trwają ciągle badania nad zatrzymywaniem przez chloropromazyne procesu replikacji na dalszych jej etapach. (Strip 2020)

3. Właściwości przeciwbakteryjne

Innymi problematycznymi patogenami dla naszego zdrowia są bakterie, które w ciągu ostatnich kilku lat zwiększyły oporność na antybiotyki, utrudniając leczenie infekcji. Dlatego coraz więcej osób szuka alternatywnych środków dla leków przeciwbakteryjnych, wśród preparatów, których główne zastosowanie jest inne. Wśród nieantybiotykowych leków o działaniu przeciwbakteryjnym znalazły się środki przeciwpseudomonasowe z grupy fenotiazyn, takie jak: chlorpromazyna, tierydazyna czy flufenazyna. Mechanizmy działania tej grupy leków opierają się na zmniejszeniu przylegania patogenów do komórek śród błonki czy hamowaniu aktywności ATPazy zależnej od wapnia (w efekcie dochodzi do zahamowania replikacji bakterii). Działanie to przejawia się tylko względem bakterii Gram-dodatnich. Co ciekawe według doniesień fenotiazyny same w sobie działają przeciwbakteryjnie, ale nie ma to przełożenia na leczenie organizmu, ponieważ stężenie wykazujące takie działanie, albo nie jest możliwe do uzyskania w osoczu, albo jest tak wysokie, że znacznie wykracza poza zakres terapeutyczny. Jednak w połączeniu z antybiotykiem, nasilają jego działanie w wyniku czego można zastosować niższą dawkę określonego antybiotyku lub odwrócić oporność. Dla przykładu, racemat tierydazyny zwiększa wrażliwość *Staphylococcus aureus* na działanie klasycznych antybiotyków. (Lagadinou i in. 2020)

L. Aguilar-Vega i współpracownicy opublikowali w kwietniu 2021 roku wyniki wpływu pochodnych fenotiazyn na wielolekooporne szczepy *Acinetobacter baumannii*. Badania wykazały, że fenotiazyny hamują transport aktywny związków ksenobiotycznych przez hamowanie wychwyty jonów wapnia, co ogranicza produkcję siły napędowej protonów z hydrolizy ATP. Dodatkowo są przesłanki, o aktywności hamującej wzrost ściany komórkowej u *E. coli* na podobnej zasadzie jak antybiotyki β -laktamowe, co sugeruje, że pochodne fenotiazyn mogą wiązać się z PBP (penicillin-binding proteins) *A. baumannii*. (Aguilar-Vega i in. 2021)

W październiku 2021 roku Troels Ronco wraz ze współpracownikami opublikował wyniki badań nad nową pochodną fenotiazyny (JBC 1847) i jej wpływie na bakterie znajdujące się w przewodzie pokarmowym myszy w celu sprawdzenia potencjalnych właściwości przeciwbakteryjnych. Eksperyment polegał na podawaniu raz dziennie przez 4 dni badanego związku myszom, które zostały podzielone na 3 grupy, w każdej po 5 osobników. Pierwsza grupa była próbą kontrolną, drugiej podawano 20 mg kg⁻¹ masy ciała pochodnej, a w trzeciej grupie 100 mg kg⁻¹ masy ciała. Kał każdej myszy został zebrany przed rozpoczęciem badania, a w piątym dniu, dodatkowo myszy uśmiercono, a zawartość jelit została opróżniona usuwając również warstwę nabłonkową jelit, a wyniki badań *in silico* wykazały absorpcję na poziomie 6,4%. Jeśli chodzi o MIC (minimum inhibitory concentration) wyniosło 4 μ g ml⁻¹. Badania *in silico* wskazują na ograniczoną biodostępność, ale podanie wysokiej dawki nie wywołuje żadnych negatywnych objawów klinicznych związanych z dyskomfortem zwierząt wykorzystanych w badaniu. Dlatego warto pochylić się nad nową pochodną, ponieważ ma ciekawe właściwości, które można wykorzystać w walce z zakażeniami *Clostridium difficile*. (Ronco i in. 2021)

Innym drobnoustrojem wywołującym bardzo uciążliwe zakażenia są prątki gruźlicy *Mycobacterium tuberculosis*. Znajdują się one są w czołówce patogenów wywołujących choroby prowadzące do śmierci z powodu narastającej oporności na klasyczne leki przeciwgruźlicze takie jak izoniazyd czy ryfampicyna. Dlatego ciągle syntezuje się nowe substancje o potencjalnej aktywności przeciwgruźliczej oraz bada się w tym kierunku leki stosowane w innych jednostkach chorobowych. W badaniach przeprowadzonych przez Charlsa Omollo i współpracowników w kwietniu 2021 roku doszukiwano się nowych połączeń leków przeciwgruźliczych z lekami, które standardowo nie pojawiają się w terapii zakażeń *M. tuberculosis*. Tym razem skupiono się na różnych połączeniach zawierających znane inhibitory translacji takie jak: spektynomycynę i kwas fusydowy lub fenotiazynę lub chloropromazyne. Jedną z kombinacji leków, która była wcześniej zgłaszana jako połączenie synergistyczne wobec *Mycobacterium smegmatis* była spektromycyna z chloropromazyne. Dlatego

takim samym zestawem leków potraktowano *M. tuberculosis* H37Rv typu dzikiego, gdzie zostało wykazane silne działanie synergistyczne. Wynikało ono z właściwości hamujących metabolizm energetyczny bakterii przez chlorpromazynę. Idąc za tropem sprawdzono połączenia chlorpromazyny z innymi lekami. Wykazano, że występuje również silna synergia chlorpromazyny z ryfampicyną, izoniazydem, bedakiliną i kwasem nalidyksowym. Związkami, które nie wykazały pożądanego działania były kanamycyna, fluorochinolony, cyprofloksacyna i lewofloksacyna. Co ciekawe połączenie chlorpromazyny ze spektynomycyną częściowo przywraca wrażliwość zmutowanych drobnoustrojów na typowe leki stosowane przeciwko nim. (Omollo i in. 2021)

4. Fenotiazyna jako fotouczulacz w aPDT

Nowotwory w dalszym ciągu stanowią jedną z cięższych jednostek chorobowych z powodu specyfiki komórek powodujących chorobę, ale również przez liczne działania niepożądane obecnie stosowanych terapii (chemioterapia, radioterapia, chirurgia). Obecnie uwaga wielu badaczy skierowana jest na terapię fotodynamiczną (PTD). Najnowsze doniesienia literaturowe wskazują na wysoką skuteczność leczenia tą techniką przy relatywnie niskich działaniach ubocznych dzięki, czemu może być często powtarzana. Porównując cechy nowotworów, czyli ich niekontrolowaną proliferację w organizmie, do rozwoju kultur bakterii można założyć, że PTD może okazać się skuteczną alternatywą leczenia zakażeń bakteryjnych. Mechanizm działania terapii fotodynamicznej polega na zastosowaniu nietoksycznego fotosensybilizatora, który w połączeniu z odpowiednią długością światła widzialnego i tlenu prowokują odpowiedź fototoksyczną, przez powstanie reaktywnych form tlenu. Te reaktywne formy tlenu odpowiedzialne są za utlenianie struktur komórkowych czy DNA. Prowadzi to do rozpadu i śmierci komórki. Bezpieczeństwo stosowania aPTD wynika z kumulacji fotosensybilizatora w komórkach, które chcemy zniszczyć, ponieważ obecność tych związków ekspozuje wybrane przez miejsca na wiązkę światła. Związkami wykorzystywanymi jako fotouczulacze, powinny być substancje, które: mają zdolność wytwarzania tlenu singletowego lub innych reaktywnych form tlenu absorbujące fale świetlne z zakresu 600 – 800 nm, niską toksyczność w ciemności, ale wysoką w obecności światła, a także charakteryzować się optymalnym wchłanianiem, dystrybucją, metabolizmem i wydalaniem. Najważniejsze, by nie wykazywały cech mutagennych i rakotwórczych. Wśród takich związków znalazły się błękit toluidynowy i błękit metylenowy, z czego ten pierwszy wykazał w badaniach właściwości przeciwbakteryjne w stosunku do mikroorganizmów znajdujących się w jamie ustnej. Z kolei błękit metylenowy jest stosowany w diagnostyce komórek nowotworowych oraz jako fotouczulacz w terapii fotodynamicznej przeciwko bakteriom Gram-ujemnym dzięki niskiej masie cząsteczkowej, charakterze hydrofilowym i dodatniemu ładunkowi. Natomiast oba te związki wykazują działanie bakteriobójcze wobec: *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus casei*, *Actinomyces viscosus*, a także *Candida albicans*. (Carrera i in. 2016)

Dość istotną rzeczą jest też, że analog błękitu metylenowego (3,7-Bis(*N* , *N* -dibutyloamino)fenotiazyno-5-ium) z powodzeniem przechodzi przez fazy badań klinicznych pod kątem leczenia przewlekłych ran. Dalsze badania wykazały, że dokładnie pirydofenotiazyny wykazują szerokie spektrum działania jako fotosensybilizator wobec Gram-(+) bakterii *Staphylococcus aureus*, Gram(-) bakterii *Escherichia coli* czy MRSA podany w niskim stężeniu i przy zastosowaniu małej dawki światła (Xiao i in. 2021)

Warto również zaznaczyć, że skutki uboczne stosowania fenotiazyn są zależne od pozycji podstawnika oraz jego charakteru chemicznego, ponieważ udokumentowano istotną korelację między strukturą molekularną, a właściwościami fotofizycznymi. Dlatego przy dobieraniu odpowiedniego związku warto zwrócić uwagę na singletowe i tripletowe stany pobudzenia. (Aaron i in. 2009)

5. Podsumowanie

Proces projektowania i otrzymania nowego leku to skomplikowana i czasochłonna procedura, która dodatkowo wymaga dużych nakładów finansowych. Proces ten musi opierać się na zrozumieniu mechanizmów powstawania choroby i opracowaniu sposobu jej leczenia. Z tych

względów opłacalne i efektywne stają się poszukiwania nowych wskazań dla leków, które do tej pory były wykorzystane w innych chorobach. Szczególnie badanie znanych leków w kierunku aktywności przeciwwirusowych i przeciwbakteryjnych, nabiera szczególnego znaczenia ze względu na nieustannie rosnącą oporność bakterii na antybiotyki oraz na pojawianie się nowych mutacji wirusów. Opisane w powyższej pracy, pochodne fenotiazyn są dowodem zasadności takiego postępowanie. Wiele ośrodków naukowych potwierdza swoimi badaniami, że znane od ponad wieku leki wykazują obiecujące działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe lub mogą stanowić element terapii fotodynamicznej.

6. Literatura

- Omollo C, Singh V, Kigonda E et al. (2021) Developing Synergistic Drug Combinations To Restore Antibiotic Sensitivity in Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 65(5), e02554-20.
- Prokopez CR, Vallejos M, Lopredo LS et. al (2021) An analysis of the possible protective effect of antipsychotics for SARS-CoV-2 in patients under treatment for severe mental illnesses: Schizophrenia Research 233, 99-100.
- Carrera ET, Dias HB, Corbi SCT et al. (2016) The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review: Laser Physics 26(12): 123001.
- Stip E (2020) Psychiatry and COVID-19: The Role of Chlorpromazine: The Canadian Journal of Psychiatry 65(10), 739-740.
- Javelot H, Weiner L, Petriguet J et al. (2020) Psychoactive compounds as multifactorial protection factors against COVID-19: Irish Journal of Medical Science 190(2), 849–850.
- Aaron JJ, Gaye Seye MD, Trajkovska S et al. (2009) Bioactive Phenothiazines and Benzo phenothiazines: Spectroscopic Studies and Biological and Biomedical Properties and Applications: Bioactive Heterocycles VII Topics in Heterocyclic Chemistry 16, 153.
- Xu J, Xue Y, Zhou R et al. (2020) Drug repurposing approach to combating coronavirus: Potential drugs and drug targets: Medicinal Research Reviews 41(3), 1375-1426.
- Pluta K, Jeleń M, Morak-Młodawska B et al. (2017) Azaphenothiazines - promising phenothiazine derivatives. An insight into nomenclature, synthesis, structure elucidation and biological properties: European Journal of Medicinal Chemistry 138, 774-806.
- Aguilar-Vega L, López-Jácome LE, Franco B (2021) Antibacterial properties of phenothiazine derivatives against multidrug - resistant Acinetobacter baumannii strains: Journal of Applied Microbiology 131(5), 2235-2243.
- Lagadinou M, Onisor MO, Rigas A (2020) Antimicrobial Properties on Non-Antibiotic Drugs in the Era of Increased Bacterial Resistance: Antibiotics 9(3), 107-115.
- Otręba M, Kośmider L, Rzepecka-Stojko A (2020) Antiviral activity of chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, and thioridazine towards RNA-viruses: European Journal of Pharmacology 15 (887), 173553.
- K. Pluta, B. Morak-Młodawska, M. Jeleń (2011) Recent progress in biological activities of synthesized phenothiazines, European Journal of Medicinal Chemistry 46, 3179-3189
- Ronco T, Aragao FM, Saaby L (2021) A new phenothiazine derivate is active against Clostridioides difficile and shows low cytotoxicity: PLoS One 16(10), e0258207.
- Xiao, B. Mai, Y. Nie et al. (2021) In Vitro and In Vivo Demonstration of Ultraefficient and Broad-Spectrum Antibacterial Agents for Photodynamic Antibacterial Chemotherapy: ACS Applied Materials & Interfaces 13(10), 11588–11596.

6. Wieloukładowy dziecięcy zespół zapalny ze szczególnym uwzględnieniem powikłań kardiologicznych

Piotr Gręblowski, Michał Rafa, Klaudia Nowak

Koło STN przy II Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Opiekun naukowy: Dr hab. n. med. Andrzej Tomasiak

Piotr Gręblowski: s73525@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: PMIS, PIMS, MIS-C, powikłania kardiologiczne, wieloukładowy dziecięcy zespół zapalny

Streszczenie

Wieloukładowy dziecięcy zespół zapalny (PMIS) jest powikłaniem infekcji wirusem SARS-CoV-2 o podobnym przebiegu do choroby Kawasaki. PMIS często prowadzi do powikłań kardiologicznych dotyczących naczyń wieńcowych, funkcji komór czy zaburzeń przewodzenia. Rozwijają się u <1% dzieci chorujących na COVID-19. Badania nad nie do końca poznaną patofizjologią zaburzenia wskazują na dysregulację układu odpornościowego. Objawy zespołu są bardzo zróżnicowane i pochodzące w wielu układów. Wśród nich można wymienić gorączkę, wysypkę, bóle brzucha, nudności, biegunki, zapalenia błon śluzowych, objawy kardiologiczne i neurologiczne a nawet wstrząs. W przypadku badań laboratoryjnych warto zwrócić uwagę na odchylenia w morfologii, stężeniu markerów stanu zapalnego oraz markerów kardiologicznych. Powikłania kardiologiczne PMIS zdarzają się dość często i układ sercowo-naczyniowy u chorych powinien być monitorowany pod względem stężenia markerów uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego; zmian w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) w przebiegu arytmii oraz zaburzeń przewodzenia oraz w badaniu ultrasonokardiograficznym (UKG) pod kątem potencjalnych zmian kurczliwości komór oraz odkształceń. W różnicowaniu PMIS należy przede wszystkim uwzględnić chorobę Kawasaki.

1. Wstęp

Wieloukładowy dziecięcy zespół zapalny (PIMS - paediatric inflammatory multisystem syndrome lub PMIS - paediatric multisystem inflammation syndrome) jest również określany mianem wieloukładowego zespołu zapalnego u dzieci (MIS-C), dziecięcego zapalnego zespołu wieloukładowego czasowo związanego z SARS-CoV-2 (PIMS-TS), pediatrycznego zespołu hiperzapalnego lub wstrząsu hiperzapalnego u dzieci. PMIS jest stanem związanym z infekcją drugim koronawirusem ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2), wywołującym ostrą chorobę zakaźną układu oddechowego - COVID-19. U dzieci COVID-19 ma zwykle łagodny przebieg. Jednak w rzadkich przypadkach dochodzi do rozwoju poważnych objawów, które występując u dzieci mogą różnić się od objawów występujących u dorosłych. PMIS jest ostrym, uogólnionym, groźnym zespołem zapalnym, powstającym na skutek zaburzeń funkcjonowania układu immunologicznego, w wyniku którego może dochodzić do powstawania powikłań kardiologicznych, z których głównymi są: zmiany w obrębie naczyń wieńcowych, zaburzenia czynności komór oraz zaburzenia przewodzenia i arytmie. Pierwsze doniesienia o PMIS pojawiły się w kwietniu 2020 roku w Wielkiej Brytanii, gdzie udokumentowano wystąpienie u dzieci choroby podobnej w swoich objawach do Choroby Kawasaki - ostrej choroby zapalnej małych i średnich naczyń (Riphagen i in. 2020). Od tego czasu pojawiały się kolejne doniesienia o wystąpieniu podobnych objawów u dzieci w innych częściach świata. PMIS stwierdza się u osób poniżej 21. roku życia, ze stanem zapalnym potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych, u których występuje gorączka, objawy ciężkiej choroby wymagającej hospitalizacji z zajęciem wielu narządów; bez alternatywnych diagnoz oraz ze związkiem czasowym z chorobą COVID-19 wykazany przez dodatni test reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR), test serologiczny, test antygenowy lub znaną ekspozycję na wirus SARS-CoV-2 w ciągu 4 tygodni przed wystąpieniem objawów (Esposito i Principi 2021).

2. Epidemiologia

PMIS jest stosunkowo rzadko występującym powikłaniem COVID-19 u dzieci. Pomimo, że dokładna częstość występowania PMIS jest niepewna, uważa się, że występuje ono u <1% dzieci z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2. W jednym raporcie, pochodzącym ze stanu Nowy Jork, szacunkowa częstość występowania potwierdzonego laboratoryjnie zakażenia SARS-CoV-2 u osób w wieku <21 lat wynosiła 322 na 100000, a częstość występowania PMIS wynosiła 2 na 100 000 (Dufort i in. 2020). Chociaż niektóre dzieci spełniają kryteria rozpoznania choroby Kawasaki to epidemiologia PMIS różni się od klasycznej choroby Kawasaki. Większość przypadków PMIS wystąpiła u dzieci (≥ 5 lat) i młodzieży, wcześniej zdrowych, natomiast choroba Kawasaki częściej dotyka niemowląt i małych dzieci (Riphagen i in. 2020). Powikłania dotyczące układu sercowo-naczyniowego występują od 67% do 80% dzieci z PMIS, co stanowi większy odsetek niż w przypadku choroby Kawasaki, gdzie wynosi on około 25% (Wu i Campbell 2021).

3. Patofizjologia

Patofizjologia wieloukładowego dziecięcego zespołu zapalnego jest bardzo słabo poznana. Najczęściej jednak wśród proponowanych patomechanizmów pojawia się dysregulacja układu odpornościowego chorego dziecka w odpowiedzi na zakażenie wirusem SARS-CoV2 podobna w objawach klinicznych do takich jednostek chorobowych jak choroba Kawasaki oraz zespół aktywacji makrofagów (MAS - macrophage activation syndrome) czy zespół wyrzutu cytokin (CRS - cytokine release syndrome). Jednakże mimo podobieństw klinicznych manifestacji badania wskazują na inny immunofenotyp leukocytów u badanych chorych z wieloukładowym dziecięcym zespołem zapalnym w porównaniu do tych cierpiących na chorobę Kawasaki oraz na zespół aktywacji makrofagów (Carter i in. 2020; Lee i in. 2020). Badania na niestety jeszcze małych grupach pacjentów sugerują, że dzieci cierpiące na PMIS mają przetrwałe podwyższone poziomy immunoglobulin IgG aktywujących monocyty i układ dopełniacza. Nie są to jednak poziomy tak wysokie, jak podczas aktywnego zakażenia wirusem (Bartsch i in. 2021). Znane są również przypadki trwałych cytopenii, szczególnie limfocytopenii limfocytów typu T oraz nadmiernej aktywacji limfocytów CD8⁺ (Carter i in. 2020; Lee i in. 2020). Zaznaczyć trzeba że są to zmiany immunologiczne inne od tych występujących w czasie ostrego zakażenia wirusem.

4. Objawy

Objawy wieloukładowego dziecięcego zespołu zapalnego są bardzo zróżnicowane i obejmują wiele narządów. Wśród objawów tego zespołu najczęściej raportowanymi są: gorączka - zazwyczaj długotrwała ze średnią długością czterech do sześciu dni; problemy żołądkowo-jelitowe takie jak ból brzucha, wymioty, biegunka; wysypka; zapalenie spojówek; zapalne zajęcie błony śluzowej objawiające się zaczerwienieniem oraz obrzękiem w obrębie jamy ustnej, języka; problemy upośledzenia funkcji poznawczych i neurologiczne takie jak splątanie, bóle głowy, apatia; objawy ze strony układu oddechowego; ból gardła; bóle mięśni; obrzęk dłoni i kończyn dolnych; limfadenopatia. Częste są również objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego. Kliniczne manifestacje tego zespołu według raportów nie ograniczają się do objawów prezentowanych poniżej a zawierają w sobie jeszcze takie powikłania jak: wstrząs; dysfunkcja mięśnia sercowego; arytmie; ostra niewydolność oddechowa; ostre uszkodzenie nerek; zapalenie błon surowiczych najczęściej w postaci wysięków osierdziowych czy opłucnowych; zapalenie i powiększenie wątroby; rzadko wymieniane są także ciężkie powikłania ze strony układu nerwowego takie jak encefalopatia, drgawki, śpiączka, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Warto wspomnieć również o często występującym w przypadku tego zespołu całkowitym spełnieniu kryteriów objawowych dla choroby Kawasaki, czego na początku pandemii przy ograniczonym stanie wiedzy częstym wynikiem było diagnozowanie go jako choroby Kawasaki związanej z infekcją SARS-CoV-2. Wśród nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w przypadku tego schorzenia można wymienić: odchylenia w morfologii, takie jak limfocytopenia, neutrofilia, obniżony poziom płytek krwi czy łagodna niedokrwistość; podwyższone stężenie markerów stanu zapalnego; podwyższone stężenie markerów uszkodzenia mięśnia

sercowego - troponiny oraz NT-pro-BNP. Często mamy również do czynienia z hipoalbuminemią, podwyższonym stężeniem triglicerydów oraz lekko podwyższonymi enzymami wątrobowymi.

5. Ocena kardiologiczna

Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, mimo że nie występują jako najczęstsze, mogą stanowić największe wyzwanie kliniczne w radzeniu sobie ze skutkami wieloukładowego dziecięcego zespołu zapalnego. Wśród powikłań kardiologicznych PMIS wymienia się często ostre zapalenie mięśnia sercowego z obniżeniem funkcji wyrzutowej lewej komory; wstrząs; niedomykalność zastawki mitralnej; tętniaki tętnic wieńcowych, wysięk osierdziowy, zaburzenia przewodnictwa. W pracy która zawierała ocenę echokardiograficzną 503 pacjentów z PMIS wykazano że 34% z nich miało obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory a 13% miało tętniaki tętnic wieńcowych (Feldstein i in. 2021). W przypadku, gdy podejrzewa się PMIS, zaleca się wykonanie dokładnej oceny kardiologicznej uwzględniającej oznaczenie stężenia troponin, stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP - brain natriuretic peptide), wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG), ultrasonokardiograficznego (UKG) (Wu i Campbell 2021). Pomocnym w ocenie może okazać się wykonanie rezonansu magnetycznego serca lub tomografii komputerowej klatki piersiowej.

6. Zmiany w obrębie naczyń wieńcowych

W przebiegu PMIS podobnie jak w chorobie Kawasaki dochodzi do rozszerzenia naczyń wieńcowych, które ma zazwyczaj charakter łagodny. Przyczyna poszerzenia naczyń wieńcowych jest niejasna, wskazuje się na możliwość rozszerzania naczyń wieńcowych wtórnie do zapalenia naczyń towarzyszącemu PMIS lub na skutek burzy cytokinowej (Wu i Campbell 2021). U 13% - 26% pacjentów w przebiegu PMIS dochodzi do powstania tętniaków tętnic wieńcowych (Feldstein i in. 2021). Zmiany w obrębie tętnic wieńcowych występują częściej u pacjentów płci męskiej (Abrams i in. 2021). Część nieprawidłowości dotyczących rozszerzenia naczyń uległa normalizacji w ciągu 30 dni od rozpoznania PMIS (Feldstein i in. 2021).

7. Zaburzenia funkcji komór

Etiologia zaburzeń funkcji komór z obserwowanych w echokardiografii obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory jest wieloczynnikowa. Niekiedy obserwuje się podwyższenie enzymów sercowych wskazujących na uszkodzenie komórek mięśnia sercowego co często łączy się z klinicznym obrazem zapalenie mięśnia sercowego (Wu i Campbell 2021). Nie zawsze jednak enzymy te są podwyższone co może sugerować również występowanie innej patogenezy takiej jak na przykład uogólnione zapalenie lub zmiany hemodynamiczne. Echokardiograficzne analizy odkształceń wskazują na występowanie nieprawidłowości również w tym zakresie u chorych na PMIS (Wu i Campbell 2021).

8. Zaburzenia przewodzenia i arytmie

Arytmie i zaburzenia przewodzenia są częste, w badaniu EKG stwierdza się ich obecność u 28% - 67% pacjentów z PMIS (Dionne i Newburger 2021). Najczęstsze zaburzenia w EKG to niska amplituda QRS i nieprawidłowości załamka T. (Wu i in. 2021). Zaobserwowano wydłużenie wszystkich odstępów w EKG, przy czym najczęściej wydłużonym odstępem jest odstęp PR (Regan i in. 2021). Blok pierwszego stopnia jest również często manifestacją kardiologiczną występującą u 6,3-25% chorych na PMIS, rzadziej drugiego i trzeciego stopnia o częstości 7% (Wu i Campbell 2021). W przypadku bloku pierwszego stopnia nie obserwowano towarzyszącego mu zwiększenia stężenia enzymów sercowych, w przeciwieństwie do bloków drugiego i trzeciego stopnia powodujących zwiększenie stężenia NT-proBNP jednak nie wpływających na poziom troponin. (Wu i Campbell 2021). W echokardiografii możemy zaobserwować u pacjentów wydłużenie odstępu QT w 28% przypadków (Wu i Campbell 2021). Wydłużenie odstępu QT w przebiegu PMIS występuje z częstością 28%, a wydłużenie zespołu QRS występuje z częstością odpowiednio ok 4%, przy czym

wydłużenie odstępu QT i zespołu QRS ustępuje szybciej niż wydłużenie odstępu PR (Dionne i Newburger 2021). U pacjentów z PMIS zaobserwowano również występowanie bradykardii zatokowej, która ustępowała po przebytych leczeniu przeciwpalnym (Regan i in. 2021).

9. Różnicowanie

Przede wszystkim, różnicowanie PMIS powinno dotyczyć choroby Kawasaki. Dotychczas poznane cechy różnicujące PMIS i chorobę Kawasaki obejmują:

- a) Medianę wieku zachorowania - wyższą - bo 9 lat - dla PMIS. W przypadku choroby Kawasaki 85% dzieci choruje przed 5. rokiem życia, mediana wieku to 2,7 lat.
- b) Liczbę limfocytów w rozmazie krwi obwodowej - w przypadku PMIS obniżona, w chorobie Kawasaki - prawidłowa.
- c) Stężenie hemoglobiny - obniżone w PMIS, w zakresie wartości referencyjnych, bądź nieznacznie obniżone w chorobie Kawasaki.
- d) Liczbę płytek krwi - obniżona lub prawidłowa w PMIS, prawidłowa lub podwyższona w chorobie Kawasaki.
- e) Stężenie CRP - choć w obu jednostkach chorobowych jest podwyższone, wartości CRP w PMIS są o wiele wyższe.
- f) Stężenie ferrytyny - podwyższone w PMIS, prawidłowe w chorobie Kawasaki.
- g) Stężenie BNP lub NT-proBNP - znacznie podwyższone w PMIS, prawidłowe lub podwyższone w chorobie Kawasaki.
- h) Stężenie troponiny I - podwyższone w PMIS, prawidłowe w chorobie Kawasaki.
- i) Cechy zapalenia mięśnia sercowego/zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego/ostrej niewydolności lewej komory serca - w PMIS często obecne, w chorobie Kawasaki - zwykle nieobecne.
- j) Silne dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej, biegunka, wymioty - częste w PMIS, zwykle nieobecne w chorobie Kawasaki. (Okarska-Napierała i in. 2021)

Większość dzieci z PMIS to dzieci bardzo ciężko chore, które dotychczas nie przechodziły tak ciężko żadnej choroby infekcyjnej. PMIS często wiąże się z bólami mięśniowymi, ogólnym osłabieniem, zdarza się, iż prezentują zespół objawów sugerujących tzw. "ostry brzuch", stąd kluczowe jest różnicowanie wieloukładowego dziecięcego zespołu zapalnego z wieloma innymi jednostkami chorobowymi, do których należy np. ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, będące w zasadzie nie rzadkim schorzeniem (Okarska-Napierała i in. 2021). W obecnej sytuacji epidemiologicznej dzieci kwalifikowane do resekcji wyrostka robaczkowego powinny być wcześniej skonsultowane z pediatrą w celu wykluczenia PMIS (Okarska-Napierała i in. 2021).

W diagnostyce różnicowej - ze względu na mnogość i nieswoistość objawów - powinno się wziąć pod uwagę następujące stany:

- przyczyny infekcyjne i toksyczne, w tym posocznice, zespół wstrząsu toksycznego (o etiologii paciorkowcowej bądź gronkowcowej), ostrą chorobę wirusową
- ostre zapalenie wyrostka robaczkowego i otrzewnej
- choroby układowe tkanki łącznej, choroby rozrostowe, nieswoiste zapalenia jelit (Okarska-Napierała i in. 2021).

10. Podsumowanie

Podsumowując, wieloukładowy dziecięcy zespół zapalny (PMIS) wynika z zakażenia wirusem SARS-CoV-2, który stał się przyczyną pandemii COVID-19 i obejmuje ostry, uogólniony, groźny zespół zapalnym, powstający na skutek zaburzeń funkcjonowania układu immunologicznego, mimo że sam COVID-19 u dzieci zwykle przebiega w sposób łagodny.

PMIS jest stosunkowo rzadkim zespołem post-COVID-19, według szacunków występuje u mniej niż 1 % dzieci zakażonych wirusem SARS-CoV-2.

Powikłania dotyczące układu sercowo-naczyniowego występują często - od 67% do 80% dzieci z PMIS.

Choć patofizjologia PMIS pozostaje słabo poznana, jako przyczynę jego występowania uznaje się dysregulację układu immunologicznego dziecka w odpowiedzi na zakażenie wspomnianym koronawirusem. Zaburzenia te objawiają się podobnie jak w przypadku choroby Kawasaki, MAS czy CRS, jednak w badaniu morfologii krwi występują odpowiednie różnice, sugerujące inne podłoże immunologiczne danych jednostek chorobowych.

Objawy wieloukładowego dziecięcego zespołu zapalnego są bardzo zróżnicowane i dotyczą wielu narządów. Wśród objawów tego zespołu najczęściej występuje: gorączka - zazwyczaj długotrwała, ze średnią długością czterech do sześciu dni; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak ból brzucha, wymioty, biegunka; wysypka skórna; zapalenie spojówek; zapalne zajęcie błony śluzowej objawiające się zaczerwienieniem oraz obrzękiem w obrębie jamy ustnej, języka; upośledzenie funkcji poznawczych i zaburzenia neurologiczne, takie jak splątanie, bóle głowy, apatia; objawy ze strony układu oddechowego; ból gardła; bóle mięśni; obrzęk kończyn górnych i dolnych; limfadenopatia. Często są również objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego.

W badaniach laboratoryjnych zauważalne są odchylenia w morfologii krwi, stężeniach markerów stanu zapalnego, markerów uszkodzenia mięśnia sercowego. Często obserwuje się również hipalbuminemię, podwyższone stężenie triglicerydów oraz nieznacznie podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych.

Jednym z najpoważniejszych powikłań zespołu PMIS może być zaburzenie kardiologiczne, będące również bardzo problematyczne w prowadzeniu diagnostyki sercowo-naczyniowej. Wśród powikłań kardiologicznych PMIS wymienia się często ostre zapalenie mięśnia sercowego z obniżeniem funkcji wyrzutowej lewej komory; wstrząs kardiogeny; niedomykalność zastawki mitralnej; tętniaki tętnic wieńcowych, wysięk osierdziowy, zaburzenia przewodnictwa. W przypadku podejrzenia PMIS zaleca się wykonanie dokładnej oceny kardiologicznej uwzględniającej oznaczenie stężenia troponin, stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP - brain natriuretic peptide), wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG), ultrasonokardiograficznego (UKG). Pomocnym w ocenie może okazać się wykonanie rezonansu magnetycznego serca lub tomografii komputerowej klatki piersiowej.

11. Literatura

- Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. (2021) Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*,5(5):323–331.
- Bartsch YC, Wang C, Zohar T, et al. (2021): Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Med*. 27(3):454-462.
- Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. (2020): Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 26(11):1701-1707.
- Dionne A, Newburger JW. (2021) The electrocardiogram in multisystem inflammatory syndrome in children: mind your Ps and Qs. 2021 *J Pediatr*. 234:10–11.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. (2020): Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*, 383(4): 347 - 358.
- Esposito S, Principi N. (2021) Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs*. 2021;23(2):119-129.
- Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. (2021) Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-1087.
- Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al.(2020): Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 130(11):5942-5950.
- Okarska-Napierała M, Ludwikowska K, Jackowska T, i in. (2021): Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązaniem z COVID-19 - Wytyczne grupy ekspertów przy polskim towarzystwie pediatrycznym, aktualizacja luty 2021. *Przegląd Pediatryczny Vol. 50/No. 2/1-11*

- Regan W, O'Byrne L, Stewart K et al. (2021) Electrocardiographic changes in children with multisystem inflammation associated with COVID-19: associated with coronavirus disease 2019. *J. Pediatr.* 27–32.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. (2020): Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 395(10237): 1607 - 1608.
- Wu EY, Campbell MJ. (2021): Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep.* 23(11):168.

7. Guzy serca

Piotr Gręblowski, Michał Rafa, Klaudia Nowak

Koło STN przy II Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Opiekun naukowy: Dr hab. n. med. Andrzej Tomasik

Piotr Gręblowski: s73525@365.sum.edu.pl

Streszczenie

Guzy serca możemy podzielić na pierwotne i wtórne. Występują rzadko, a pośród nich dużo częstsze są guzy wtórne, a więc nowotwory złośliwe. Zmiany mogą mieć charakter objawowy lub bezobjawowy. Najczęściej występującymi pierwotnymi guzami są śluzaki, wtórnymi - mięsaki. Procesem nowotworowym może być objęte również osierdzie - zarówno rozrostowym procesem pierwotnym, jak i wtórnym. Głównym ryzykiem związanym z guzami jest ryzyko zakrzepowozatorowe, mogą wystąpić objawy typowe dla niewydolności serca spowodowane przez upośledzony przepływ krwi wywołany przez ucisk guza na zdrowe tkanki, możliwe jest wystąpienie zaburzeń rytmu serca wynikających z upośledzenia funkcji lewej komory, a także zaburzenie czynności zastawek. Klasyfikacja histopatologiczna guzów serca obejmuje łagodne guzy serca takie jak śluzaki, włókniaki, mięśniaki, naczyniaki, tłuszczaki; złośliwe w typie mięsaków; hematologiczne guzy serca, czyli najczęściej pierwotnego chłoniaka; przerzutowe guzy serca; rakowiaka serca; złośliwe guzy serca w przebiegu objawowego zakażenia wirusem HIV, czyli w zespole AIDS. Diagnostyka guzów serca opiera się głównie na badaniach obrazowych takich jak echokardiografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, koronarografia. Podstawą rozpoznania jest badanie mikroskopowe materiału pochodzącego z guza. Terapia najczęściej opiera się na chirurgicznej resekcji guza, w leczeniu nowotworów złośliwych możliwe jest również leczenie systemowe.

1. Wstęp

Guzy serca występują bardzo rzadko, niestety jednak często rozpoznaje się je jako złośliwe. Spośród niezłośliwych najczęstszymi guzami serca są śluzaki, a spośród złośliwych - mięsaki, czyli nowotwory nienabłonkowe. Stwierdza się też nowotwory hematologiczne, np. pierwotnego chłoniaka serca. (Sarjeant i in. 2003)

Również osierdzie może być narządem objętym procesem nowotworowym, z czego, podobnie jak i tkanki samego serca, objęte są nowotworzeniem łagodnym, zdarza się jednak, że guz osierdzia okazuje się być złośliwym, a dokładniej - osierdzie może być przede wszystkim miejscem przerzutowania innych nowotworów, głównie raka płuca (Sarjeant i in. 2003). Guzy serca mogą być objawowe, jak i całkowicie bezobjawowe. W tym drugim przypadku diagnozę najczęściej stawia się przypadkiem w trakcie diagnostyki czasem zupełnie niezwiązanej z nimi dolegliwości. Zdarza się, iż bezobjawowe guzy serca wykrywa się post mortem.

2. Epidemiologia

Guzy, które dają przerzuty do serca z innych narządów, występują od 100 do 1000 razy częściej niż pierwotne guzy serca. Spośród wtórnych guzów serca, wyróżnia się głównie raki, chłoniaki, białaczkę, czerniaka i mięsaki. Rozprzestrzenianie się przerzutów do serca stwierdzono u około jednej piątej wszystkich pacjentów onkologicznych z przerzutami, przy czym spośród nich rak płuc jest najczęstszym nowotworem (Sarjeant i in. 2003).

Bazując na wynikach uzyskiwanych z sekcji zwłok, zapadalność na pierwotne nowotwory serca waha się między 0,0017% a 0,19%. Guzy wtórne, a co za tym idzie - złośliwe, występują znacznie częściej, ponieważ wskaźnik zapadalności wynosi około 1,23% (Sarjeant i in. 2003).

Według serii badań, 29% guzów pierwotnych serca u dorosłych stanowią śluzaki. 37% pierwotnych guzów serca stanowią nowotwory złośliwe, głównie mięsaki tkanek miękkich, a jedynie 2% z nich to chłoniaki.

Jednak, zapoznając się z literaturą naukową, statystyki te znacznie się różnią, bowiem w innych publikacjach guzy łagodne serca to aż około 80% z wszystkich guzów o lokalizacji pierwotnej obejmującej serce.

Pierwotne guzy obejmujące osierdzie to głównie łagodny proces rozrostowy - około 58% z nich to torbiele mezotelialne.

Międzybłoniak oraz mięsaki to najczęstsze pierwotne nowotwory złośliwe osierdzia, stanowiące około 13% z nich (Sarjeant i in. 2003).

Statystyki dotyczące guzów serca w grupie dzieci znacznie odbiegają od tych w grupie dorosłych, gdyż najczęściej stwierdzanym guzem serca w pediatrii są mięsaki tkanek miękkich, a śluzaki to tylko około 5% guzów serca dzieci (Becker 2000).

3. Objawy kliniczne

Objawy towarzyszące guzom serca są w większości związane z lokalizacją guza, a nie z jego typem histopatologicznym. Do powstawania objawów może dochodzić na drodze działania różnorodnych mechanizmów. W wyniku obecności guza w sercu do dochodzić do powstawania zatorów w obrębie naczyń krwionośnych i gromadzenia się materiału zakrzepowo - zatorowego, co zazwyczaj ma charakter ogólnoustrojowy, lecz może mieć też charakter płucny. Z największym ryzykiem powstawania zatorów w naczyniach krwionośnych wiążą się guzy zastawki aortalnej i lewego przedsionka serca (Elbardissi i in. 2009). Innym objawem związanym z obecnością nowotworu może być zmniejszenie przepływu krwi przez serce powodujące objawy typowe dla niewydolności serca. Guzy o lokalizacji okołozastawkowej mogą powodować zaburzenie funkcji zastawek serca prowadząc do niedomykalności i cofania krwi z naczyń przez niedomykalne zastawki. W sytuacji, gdy dochodzi do bezpośredniego zajęcia mięśnia sercowego, upośledzona staje się funkcja lewej komory, powstają zaburzenia rytmu serca i wysięk osierdziowy, mogący prowadzić do tamponady serca. W sytuacji, gdy dojdzie do naciekania nowotworu na sąsiednie płuco, na obraz objawów sugerujących proces nowotworowy w obrębie serca, mogą nałożyć się objawy sugerujące nowotwór oskrzeli. Guzy lewego przedsionka mają tendencję do wrastania w światło przedsionka i powodowania objawów poprzez blokowanie przepływu krwi lub niedomykalność zastawki mitralnej. W ten sposób guzy lewego przedsionka mogą symulować chorobę zastawki mitralnej i powodować niewydolność serca lub wtórne nadciśnienie płucne. Powszechnie obserwowane objawy w przypadku zmian dotyczących lewego przedsionka to: duszność i napadowa duszność nocna, obrzęk płuc, kaszel, krwioplucie i zmęczenie. Nasilenie objawów może być zależne od pozycji ciała ze względu na przemieszczanie się guza w przedsionku na skutek zmiany ułożenia ciała. Podczas osłuchiwania serca, mogą występować zmiany osłuchowe we wczesnej fazie rozkurczu. Guzy lewego przedsionka mogą też wiązać się z uwalnianiem do krążenia fragmentów guza lub skrzepin powstających w wyniku utrudnionego przepływu krwi w lewym przedsionku, co może wiązać się z niedokrwieniem narządów, w których materiał zatorowy spowoduje zamknięcie światła naczynia powodując np niedokrwienie mózgu (Lee i in. 2007). W grupie 74 pacjentów ze śluzakiem lewego przedsionka, powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono u 9 pacjentów, co odpowiada 12% (Lee i in. 2007). U siedmiu z tych dziewięciu pacjentów, objawy neurologiczne były początkową manifestacją śluzaka (Lee i in. 2007). U dwóch z tych dziewięciu pacjentów, oprócz objawów neurologicznych, stwierdzono obecność zatorów ogólnoustrojowych, związanych ze śluzakiem (Lee i in. 2007).

Guzy prawego przedsionka rosnąc w świetle przedsionka mogą imitować objawy podobne do objawów towarzyszących zwężeniu zastawki trójdzielnej. Typowymi objawami towarzyszącymi obecności guza w obrębie prawego przedsionka są objawy związane z niewydolnością prawego serca: obrzęki obwodowe, powiększenie wątroby i śledziona, wodobrzusze, a w badaniu przedmiotowym opisuje się szmer rozkurczowy podobny do tego słyszalnego przy śluzakach lewego przedsionka. Oprócz blokowania przepływu krwi przez prawe serce, fragmenty guza mogą być uwalniane do krążenia płucnego, prowadząc do zatorowości płucnej (Kuon i in. 2004). Guzy powstające w prawej komorze najczęściej upośledzają napełnianie i odpływ krwi z prawej komory, powodując prawostronną niewydolność serca. Typowe objawy w przypadku tej lokalizacji guza są podobne do objawów towarzyszących zmianom w obrębie prawego przedsionka i są to: obrzęki obwodowe,

powiększenie wątroby, wodobrzusze, duszność i omdlenia. W wyniku obecności zmiany w prawej komorze może dojść do nagłej śmierci sercowej. Nowotwory występujące w prawej komorze mogą być błędnie rozpoznane jako kardiomiopatia restrykcyjna lub niedomykalność zastawki trójdzielnej. Śródściennie guzy lewej komory mogą objawiać się zaburzeniami przewodzenia i zaburzeniami rytmów serca. Guzy lewej komory wrastające do światła lewej komory mogą powodować niewydolność lewej komory, zaburzenia przepływu krwi i uwalnianie materiału zatorowego do krążenia dużego.

4. Klasyfikacja histopatologiczna

4.1 Łagodne guzy serca

- Śluzak serca, najczęstszy łagodny guz serca, rozpoznawany jest głównie w grupie 50-letnich pacjentów, 90% pacjentów ze śluzakiem jest w grupie wiekowej między 30 a 60 lat. 3-krotnie częściej chorują kobiety. 75% z nich lokalizuje się w lewym przedsionku serca. Najczęściej pojawiają się spontanicznie, jednak znane są mutacje genowe mogące prowadzić do ich powstania, jak mutacja PPKAR1alfa chromosomu 17-go. Wzrastają przede wszystkim w lokalizacji przegrody międzyprzedsionkowej. Histologicznie guz jest macierzą bogatą w mukopolisacharydy, w której widoczne są komórki śluzakowe.
- Włókniak brodawczakowaty, jest drugim najczęstszym guzem serca występującym u osób dorosłych - stanowiąc 8% wszystkich guzów serca dorosłych. Włókniak brodawczakowaty częściej występuje u mężczyzn (Gowda i in. 2003). Średnia wieku w jakim stwierdza się obecność włókniaka brodawczakowatego wynosi 60 lat. Najczęstszą lokalizacją włókniaka brodawczakowatego są zastawki, zwłaszcza zastawki zlokalizowane w lewym sercu. Częstość występowania na zastawce aortalnej wynosi około 36%, na zastawce mitralnej około 29%, na zastawce trójdzielnej około 11%, a na zastawce płucnej około 7% (Gowda i in. 2003; Sun i in. 2001).
- Mięśniak prążkowany jest częstym łagodnym guzem serca dzieci, u dorosłych rzadko obserwowanym. U dzieci najczęściej rozwija się już przed ukończeniem pierwszego roku życia i często jest on związany z występowaniem stwardnienia guzowatego. Najczęściej mięśniak prążkowany rozwija się w obrębie ścian komór lub w okolicy zastawek przedsionkowo komorowych.
- Naczyniak stanowi około 2,8% wszystkich nowotworów serca najczęściej diagnozowany u 43-letnich pacjentów, nieznacznie częściej w grupie mężczyzn. Najczęściej wykrycie naczyniaka ma miejsce w piątej dekadzie życia. Zazwyczaj naczyniaki nie wykazują szybkiego tempa wzrostu i występują pojedynczo (Sarjeant i in. 2003). Naczyniaki mogą lokalizować się we wszystkich warstwach serca, również w osierdziu (Sarjeant i in. 2003).
- Tłuszczak i przerost tłuszczakowaty są rzadkimi, łagodnymi zmianami blaszek osierdzia, złożonymi z adipocytów, najczęściej lokalizującymi się w obrębie nasierdzia lub osierdzia (Sarjeant i in. 2003). Najczęściej zmiany te nie wiążą się z występowaniem objawów ze strony układu sercowo - naczyniowego. Przerost tłuszczakowaty występuje częściej niż tłuszczak, w przeroście tłuszczakowatym dochodzi do pogrubienia ściany przedsionka, w obrazie histopatologicznym pomiędzy kardiomiocytami widoczne są liczne adipocyty (Sarjeant i in. 2003).

4.2 Złośliwe guzy serca

Mięsaki to złośliwe nowotwory wywodzące się z tkanki mezenchymalnej, najczęstszym typem mięsaka serca jest naczyniakomięsak. Rzadziej stwierdza się mięsaki takie jak złośliwy włóknisty mięsak histiocytarny, kostniakomięsak, mięsak gładkokomórkowy, mięsak prążkowanokomórkowy oraz inne, w tym niemożliwe do sklasyfikowania (Sarjeant i in. 2003).

4.3 Hematologiczne guzy serca

Pierwotny chłoniak serca stanowi zaledwie 2% guzów serca pierwotnych. Jest ograniczony wyłącznie do serca i ewentualnie osierdzia (Sarjeant i in. 2003).

4.4 Guzy osierdzia

- Torbiel mezotelialna
- Łagodne potworniaki osierdzia
- Międzybłoniak mogący prowadzić do zaciskającego zapalenia osierdzia, z dużą umieralnością
- Mięśaki osierdzia, w tym głównie naczyńkomięsak (Sarjeant i in. 2003).

4.5 **Przerzutowe guzy serca** o każdej możliwej lokalizacji w sercu, choć najczęściej w osierdziu. W zasadzie każdy nowotwór złośliwy może przerzutować do serca, najczęściej są to raki oraz wyżej wspomniane nacieki chłoniaka lub białaczek (Sarjeant i in. 2003).

4.6 **Rakowiak serca** charakteryzuje się obecnością zmian wsierdzia i zastawek serca, które występują znacznie częściej po prawej stronie niż po lewej stronie, za wyjątkiem pacjentów z drożnym otworem owalnym (Sarjeant i in. 2003).

4.7 **Złośliwe guzy serca w przebiegu AIDS** obejmują mięsaka Kaposiego o lokalizacji sercowej, w blaszce surowiczej osierdzia, ale też w tkance tłuszczowej podnasionerdziowej. Chłoniak serca z komórek B o wysokim stopniu złośliwości jest drugim najczęstszym typem nowotworu serca u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności. Rokowanie u tych pacjentów jest złe (Sarjeant i in. 2003).

5. Diagnostyka

Diagnostyka guzów serca opiera się głównie na badaniach obrazowych różnymi metodami. Zwykle badania obrazowe wystarcza do podjęcia decyzji o rozpoczęciu leczenia operacyjnego, podczas którego uzyskiwany jest preparat niezbędny do ostatecznego rozpoznania histopatologicznego. Do badań obrazowych użytecznych w diagnostyce guzów serca należą echokardiografia, rezonans magnetyczny serca, tomografia komputerowa, koronarografia oraz okazjonalnie pozytonowa tomografia emisyjna (PET). Echokardiografia jest metodą tanią i powszechnie dostępną, która dostarcza bardzo wielu informacji na temat guza i z tego powodu jest jedną z najczęściej wykorzystywanych w pierwotnej diagnostyce obrazowej guzów serca. W przypadku objawowych guzów najczęściej w echokardiografii jest widoczny guz, jesteśmy w stanie określić jego lokalizację, jesteśmy w stanie ustalić jego mobilność i ewentualny wpływ na kurczliwość przedsionków czy komór. Ultrasonokardiografia może również dostarczyć nam informacji na temat potencjalnego ryzyka zakrzepowego lub zaburzeń w krążeniu spowodowanych przez guza. Pomimo że przekłatkowa echokardiografia zazwyczaj dostarcza wystarczająco dużo informacji diagnostycznych, w niektórych przypadkach może okazać się konieczne wykonanie przezprzełykowej ultrasonokardiografii w celu dokładniejszego zobrazowania guza. Z dwóch wysokiej rozdzielczości, dokładnych metod obrazowania jakimi są rezonans magnetyczny serca oraz tomografia komputerowa poleca się raczej tę pierwszą ze względu na lepsze właściwości w obrazowaniu chemicznego mikrośrodowiska guza, przez co jest lepszym narzędziem do wstępnej oceny typu guza (Kaminaga i in. 2003). Jednak jeżeli z jakichś powodów rezonans magnetyczny nie jest dostępny tomografia również dostarcza wielu istotnych informacji na temat guza i nadal stanowi użyteczne uzupełnienie echokardiografii. Pozytonowa tomografia emisyjna wykazuje skuteczność w obrazowaniu poszukiwanych przerzutów nowotworów złośliwych z innych lokalizacji do serca. Koronarografia jest zawsze wskazana przed operacją wycięcia guzów serca, głównie w celu wykluczenia ewentualnego objęcia procesem nowotworowym naczyń wieńcowych lub w przypadku jego wystąpienia zaplanowanie operacji odpowiedniej plastyki tych naczyń. Biopsja serca w diagnostyce guzów serca ma ograniczone zastosowanie. Nie ma wielu badań na temat rachunku korzyści i strat takiego postępowania ale wydaje się że ze względu na podobną strategię, mianowicie wycięcie chirurgiczne, niezależnie od typu nowotworu wady takiego postępowania takie jak zwiększone ryzyko zakrzepu przewyższają ewentualne korzyści.

6. Leczenie

Leczenie śluzaka opiera się na operacyjnej resekcji guza, która powinna być wykonana jak najszybciej od momentu wykrycia nowotworu ze względu na duże ryzyko powikłań sercowo - naczyniowych, w tym nagłego zgonu sercowego (Keeling i in. 2002). Wyniki operacyjne śluzaków są dobre, śmiertelność operacyjna nie przekracza 5% (Keeling i in. 2002). Leczenie włókniaka brodawkczakowatego opiera się na operacyjnym usunięciu zmiany (Giannesini i in. 1999), jednak u pacjentów bezobjawowych z niewielką, nieruchomą zmianą dopuszczalne jest odroczenie zabiegu operacyjnego i obserwacja (Giannesini i in. 1999; Sun i in. 2001). Mięśniak prążkowany u dzieci najczęściej ustępuje samoistnie i zabieg operacyjny nie jest wymagany, jeśli pacjent nie prezentuje objawów. Objawy mięśniaka prążkowanego są najczęściej związane z zaburzeniem przepływu krwi przez serce lub z zaburzeniami rytmu serca. (Beghetti i in. 1999). Leczenie naczynek opiera się na ich operacyjnym usunięciu. Tłuszczaki są zazwyczaj wykrywane przypadkowo i w zdecydowanej większości przypadków nie wymagają leczenia. Jeśli jednak tłuszczak lub przerost tłuszczakowaty wymagają leczenia, metodą z wyboru jest resekcja zmiany. W leczeniu nowotworów złośliwych takich jak mięsaki, metodą z wyboru jest całkowita resekcja zmiany, dodatkowo możliwe jest osiągnięcie wyższej przeżywalności w wyniku zastosowania oprócz całkowitej resekcji, również chemioterapii. W leczeniu pierwotnych chłoniaków serca największe znaczenie ma terapia systemowa (Ikeda i in. 2004).

7. Podsumowanie

Podsumowując, guzy serca, mimo że występują rzadko, są bardzo ważnym problemem klinicznym zarówno w kardiologii, kardiologii, jak i onkologii. Guzy wtórne, źródłem których są przerzuty z innych lokalizacji, stanowią główny problem ze względu na ich stanowiącą przewagę liczbową występowania nad guzami pierwotnymi. Najczęstszymi nowotworami, z jakimi trzeba się mierzyć, to w kategorii pierwotnych guzów łagodnych śluzaki, w przypadku złośliwych - mięsaki. Objawy towarzyszące guzom są związane ściśle z jego lokalizacją w obrębie serca i mogą imitować wiele kardiologicznych jednostek chorobowych. Wśród nich znajdziemy objawy niewydolności serca, takie jak obrzęki obwodowe, hepatomegalia, wodobrzusze, duszność, omdlenia. W wyniku obecności zmian w sercu może dojść do powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz do nagłych śmierci sercowych. Nowoczesna diagnostyka obrazowa pozwala jednak w porę zdiagnozować nawet niedający objawów problematyczny guz. Najlepiej sprawdzającymi się w wykrywaniu obecności guzów metodami obrazowania są echokardiografia jak również tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. Rezonans ponadto jest również użyteczny w celu wstępnego oszacowania typu guza. Rozpoznanie ostatecznie opiera się na badaniu histopatologicznym pobranym z wycinka lub biopsji zmiany nowotworowej. Leczenie polega na resekcji zmiany, a w przypadkach zmian złośliwych - również na chemioterapii.

8. Literatura

- Becker AE.(2000) Primary heart tumors in the pediatric age group: a review of salient pathologic features relevant for clinicians. *Pediatr Cardiol.* 2000;21(4):317-323.
- Beghetti M, Gow RM, Haney I, et al. (1997) Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am Heart J.* 134(6):1107-1114.
- Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. (2009) Embolic potential of cardiac tumors and outcome after resection: a case-control study. *Stroke.* 40(1):156-162.
- Giannesini C, Kubis N, N'Guyen A, et al. (1999) Cardiac papillary fibroelastoma: a rare cause of ischemic stroke in the young. *Cerebrovasc Dis.* 9(1):45-49.
- Gowda RM, Khan IA, Nair CK, et al. (2003) Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J.* 146(3):404-410.
- Ikeda H, Nakamura S, Nishimaki H, et al. (2004) Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. *Pathol Int.* 2004;54(3):187-195.

- Kaminaga T, Takeshita T, Kimura I (2003) Role of magnetic resonance imaging for evaluation of tumors in the cardiac region. *Eur Radiol.* 2003;13 Suppl 4:L1-L10.
- Keeling IM, Oberwalder P, Anelli-Monti M, et al. (2002) Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 22(6):971-977.
- Kuon E, Kreplin M, Weiss W, et al. (2004) The challenge presented by right atrial myxoma. *Herz.* 29(7):702-709.
- Lee VH, Connolly HM, Brown RD Jr. (2007) Central nervous system manifestations of cardiac myxoma. *Arch Neurol.* 64(8):1115-1120.
- Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ (2003) Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3(6):407-421.
- Sun JP, Asher CR, Yang XS, et al. (2001) Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. *Circulation.* 2001;103(22):2687-2693.

8. Kredytohizm jako choroba i jej objawy

Creditholizm as a disease and its symptoms

Jeżewski Robert

Pion Ekonomii Behawioralnej, Fundacja Pro Economico Bono, Wrocław

Jeżewski Robert: rob.jezewski@gmail.com

Słowa kluczowe: zadłużenie kredytowe, uzależnienie behawioralne, dług, uzależnienie od zaciągania kredytów

Streszczenie

Fakt zaciągania zobowiązań finansowych nie jest niczym niezwykłym, we współczesnym świecie jest wręcz czymś normalnym – zwiększa możliwości działania, ułatwia i przyspiesza osiąganie celów. Problem zaczyna się jednak wtedy, gdy z różnych powodów (osobistych/losowych/osobowościowych) osoba traci kontrolę nad swoimi finansami i wtedy negatywna dla niego sytuacja narasta, często dochodząc do punktu ocenianego przez zainteresowanego jako „bez wyjścia”.

Funkcjonujące mechanizmy uzależnienia powodują skłonność do szukania rozwiązań w szybki i pozornie bezpieczny sposób, np. poprzez dobieranie pożyczek, czy konsolidowanie długów, zapożyczanie się u krewnych, zmuszanie ich do brania „chwilówek”, kredytów, zastawiania ruchomości i nieruchomości. Szybkie i łatwe uzyskanie pomocy w postaci środków finansowych w efekcie skutkuje pojawieniem się ulgi i odprężenia podobnego do odczuć po wypiciu alkoholu. Powstaje w ten sposób kolejna, nowa grupa uzależnionych z winy i przy udziale uzależnionych pierwotnie. Ta grupa to kredytoholicy.

1. Wstęp

Funkcjonujące mechanizmy uzależnienia powodują skłonność do szukania rozwiązań w szybki i pozornie bezpieczny sposób, np. poprzez dobieranie pożyczek, czy konsolidowanie długów, zapożyczanie się u krewnych, zmuszanie ich do brania „chwilówek”, kredytów, zastawiania ruchomości i nieruchomości. Szybkie i łatwe uzyskanie pomocy w postaci środków finansowych w efekcie skutkuje pojawieniem się ulgi i odprężenia podobnego do odczuć po wypiciu alkoholu. Powstaje w ten sposób kolejna, nowa grupa uzależnionych z winy i przy udziale uzależnionych pierwotnie.

Istnieje jeszcze inna grupa osób uzależnionych od zaciągania kredytów. Tutaj zaliczyć możemy m.in. osoby, które w dużym uproszczeniu chciały zapewnić szybko i bez zbędnego wysiłku swoim bliskim komfortowe życie, a sobie poczucie wartości (Van Wyke 2014).

Brak stabilnej sytuacji finansowej, materialnej, mieszkaniowej jest źródłem dużego napięcia, silnych emocji, poczucia zagrożenia i bycia gorszym. Zakup przykładowo nowych mebli, samochodu czy zagranicznej wycieczki na kredyt daje poczucie wpływu na własne życie i oczywiście życie bliskich – uszczęśliwia i stwarza fikcje stabilności (White 2011).

Gdy samoocena i ogólna życiowa sytuacja jest wystarczająco stabilna, łatwiej poradzić sobie z taką pokusą. Ale nie zawsze tak jest. Przeciągający się kryzys w postaci np. problemów zawodowych, osobistych i błędnych decyzji oraz utraty płynności finansowej - deprymuje, generuje stałe poczucie stresu i zagrożenia, co w efekcie prowadzi do irracjonalnych decyzji i zachowań. Część osób poradzi sobie w tej sytuacji, głównie dzięki wsparciu osób z najbliższego otoczenia, czasem jakiejś instytucji, ale niektórzy szukając pomysłu na wyjście z dołka, wybiorą inną drogę – zaciągną dług, a potem kolejny i kolejny, co może doprowadzić do pętli zadłużenia (która w dalszej części nazywana będzie również: pętlą kredytową lub spiralą długów).

Jednocześnie żyjemy w czasach, w których na każdym kroku spotykamy reklamy i promocje dot. pożyczek i kredytów. Są one promowane nie tylko na billboardach i w telewizji, weszły również do naszych social mediów. W mediach najczęściej mówi się, że kredyt można zaciągnąć szybko i łatwo, a w reklamy angażują się osoby znane i opiniotwórcze (Manning 2001).

Pętla zadłużenia powoduje, że uwikłany w nią człowiek, nie widzi innego sposobu wyjścia z problemu, jak poprzez wzięcie kolejnej pożyczki, konsolidację powstałych zobowiązań lub grę hazardową. Otoczenie często widzi to poprzez pryzmat kłamstwa, oszustwa i głupoty. Trudno zobaczyć tę sytuację, jako mechanizm nałogowego zadłużania się.

Wielu dłużników dotyka problem, który psychologowie nazywają wyuczoną bezradnością. Kiedy finansowe problemy zaczynają ich przerastać - uciekają od nich albo obojętnieją, licząc, że ktoś się tym zajmie albo same w cudowny sposób się rozwiążą. Utrata poczucia wpływu na swoje życie następuje zgodnie z zasadą "śnieżnej kuli" - jej lawinowy charakter i rozmiar, oraz gwałtowne tempo chyba najlepiej oddają istotę przebiegu tego zjawiska.

Gdy pętla zadłużenia zaciska się, osoby zgłaszają się po pomoc, ale są już na bardzo zaawansowanym etapie. Zwykle mają już komornika, sprawy w sądzie oraz przejawiają objawy chorób powstałych w wyniku stresu. Najczęściej towarzyszą im bliscy, którzy szukają rozwiązania i starają się pomóc takim osobom wyjść ze złej sytuacji finansowej. To rodzina jest zwykle pierwszą grupą, która zauważa problem i odczuwa skutki nieodpowiedzialnego zachowania jej członka. Problemy odbijają się na sytuacji najbliższych, nie tylko w sensie ekonomicznym.

2. Materiał i metody

Kredytohizm jest nowym uzależnieniem behawioralnym, nie rozpoznany klinicznie.

Oznacza zaburzenie i utratę kontroli nad życiem. Zaciąganie zobowiązań finansowych dominuje nad innymi aspektami życia i zainteresowaniami, a także kontynuacją pomimo występowania negatywnych i destrukcyjnych konsekwencji, które za sobą niesie.

Cechy kredytu jako głównego „narzędzia”, które uwalnia działania kompulsywne:

- Realizuje pomysły na które nas nie stać
- Buduje atmosferę „mogę wszystko”
- Pozwala na chwilę „żyć” lepszym życiem
- Reklama, która przenosi do innego świata, idealnego i nieskomplikowanego
- Dostarcza silnie pobudzających bodźców
- Dostarcza natychmiastowej euforii.

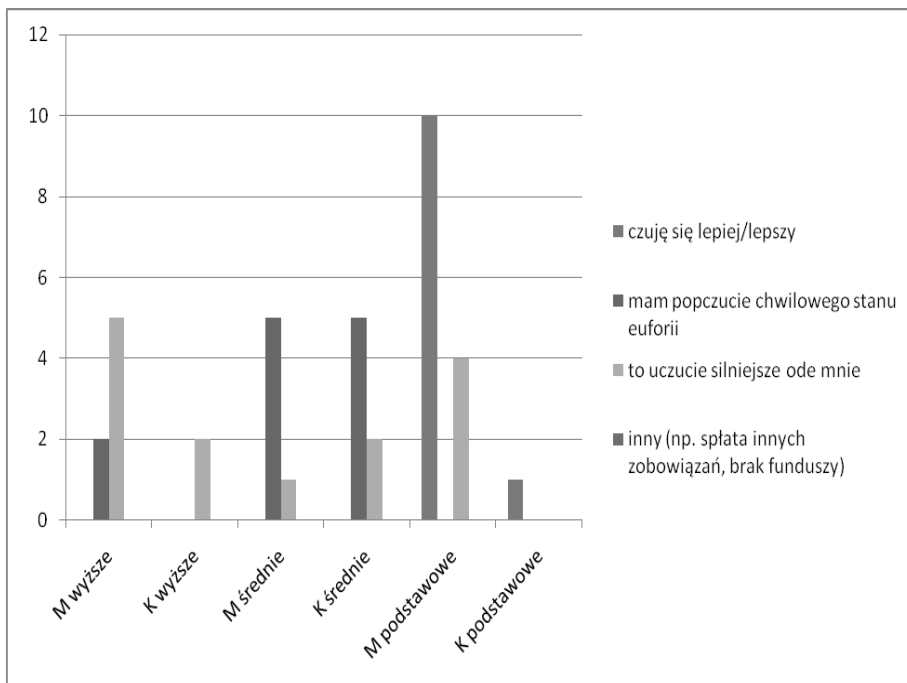
Badaniem objęto podopiecznych fundacji Pro Economico Bono, którzy są członkami Anonimowych Kredytoholiców, grupy wsparcia prowadzonej przez fundację we Wrocławiu. Horyzont czasowy to czerwiec 2021 roku.

W badaniu wzięło łącznie 43 osób, z których kwestionariusz wypełniło 37 osoby, co stanowiło 86% zaproszonych. Narzędziem była skonstruowana ankieta na bazie Kwestionariusza do Badania Uzależnienia od Zaciągania Kredytów (KBUZK) R. Jeżewskiego (2020r.)

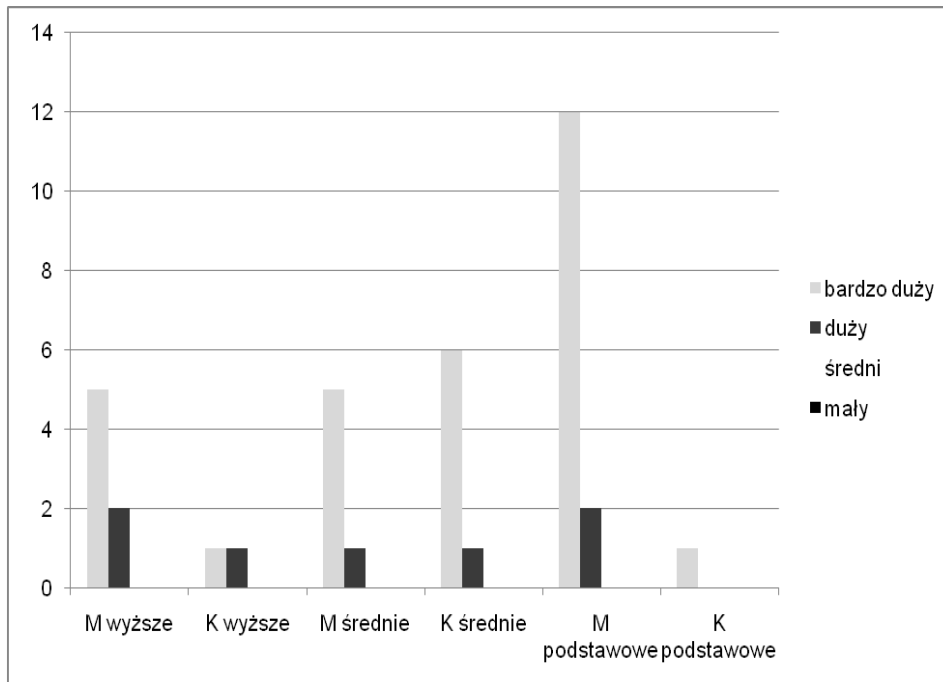
2.1 Postawione hipotezy badawcze to:

- uzależnienie od zaciągania kredytów jest uzależnieniem krzyżowym
- Uzależnienie od zaciągania kredytów jest uzależnieniem behawioralnym
- wykształcenie nie jest skorelowane z uzależnieniem od zaciągania kredytów tzn. osoby z wykształceniem wyższym tak samo często zaciągają zobowiązania finansowe jak osoby bez wykształcenia wyższego

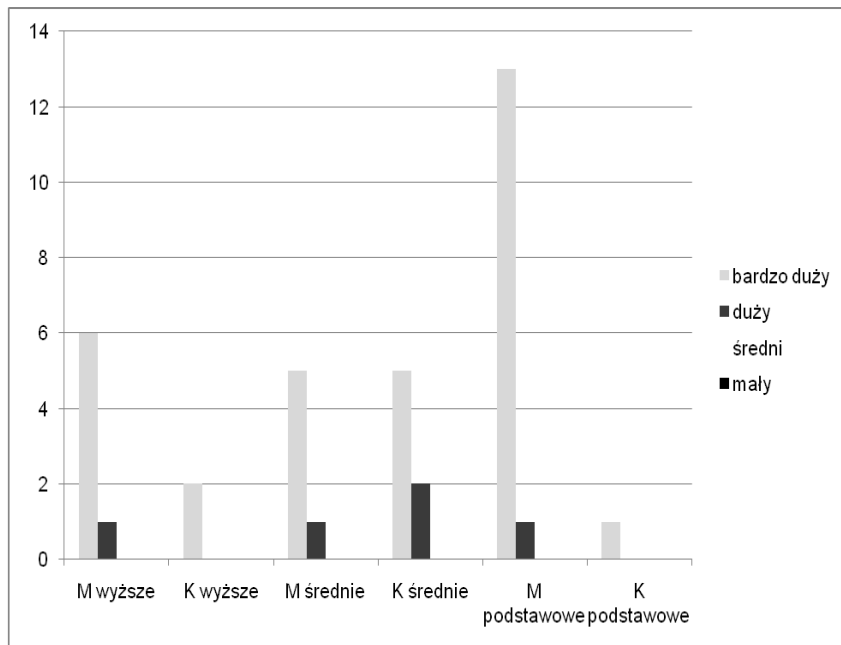
3. Wyniki



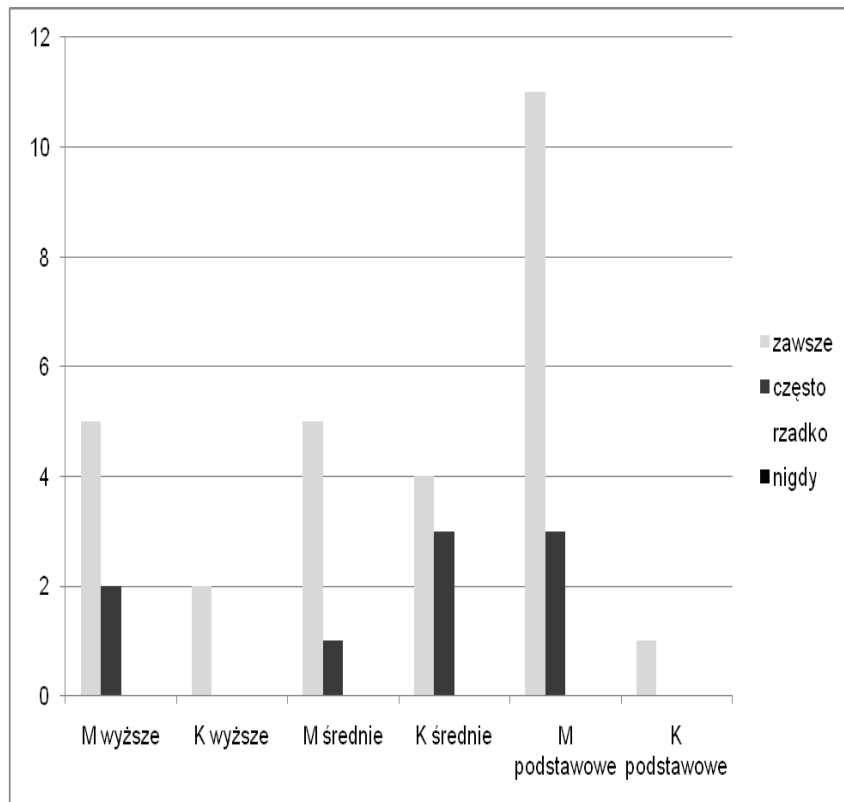
Rys. 1. Powody zaciągania kredytu.



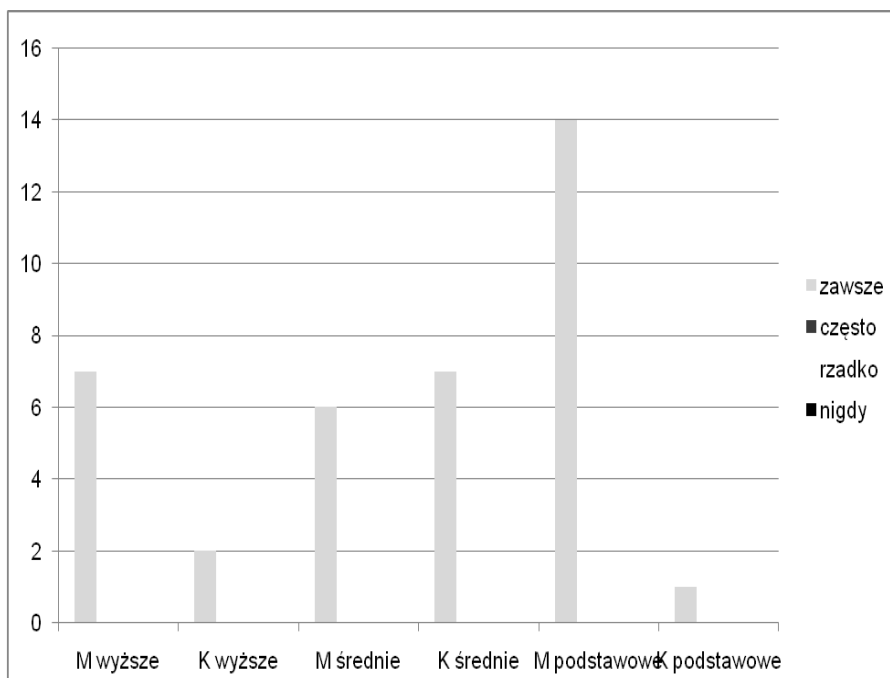
Rys. 2. Objawy kredytoholizmu: Odczuwanie silnej potrzeby sprawdzania ofert kredytowych w Internecie.



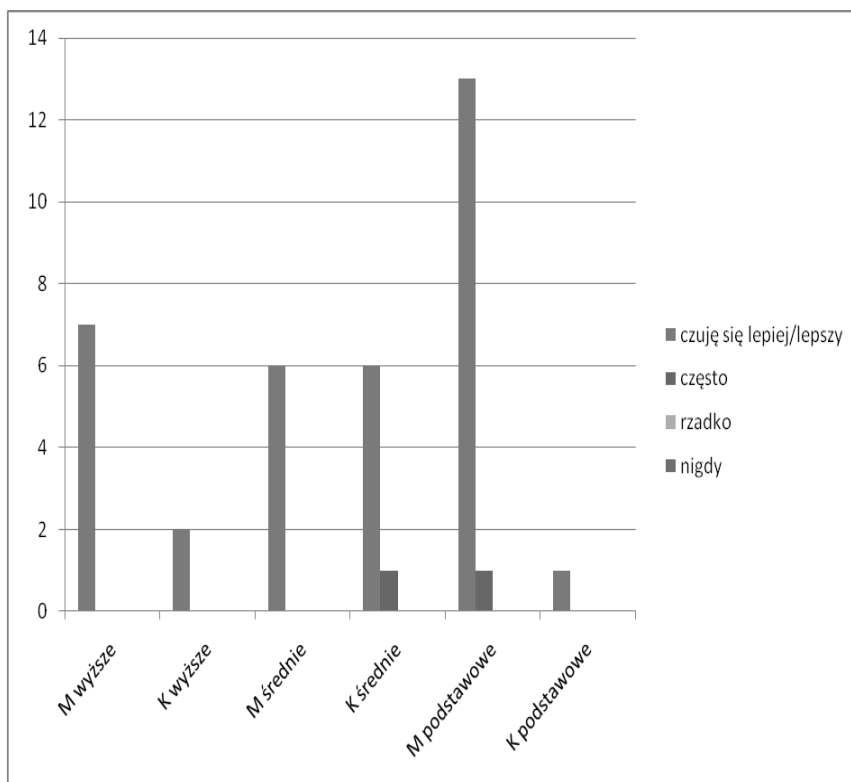
Rys. 3. Objawy Kredytoholizmu: Odczuwanie niepokoju w przypadku braku sprawdzania najnowszych ofert kredytowych.



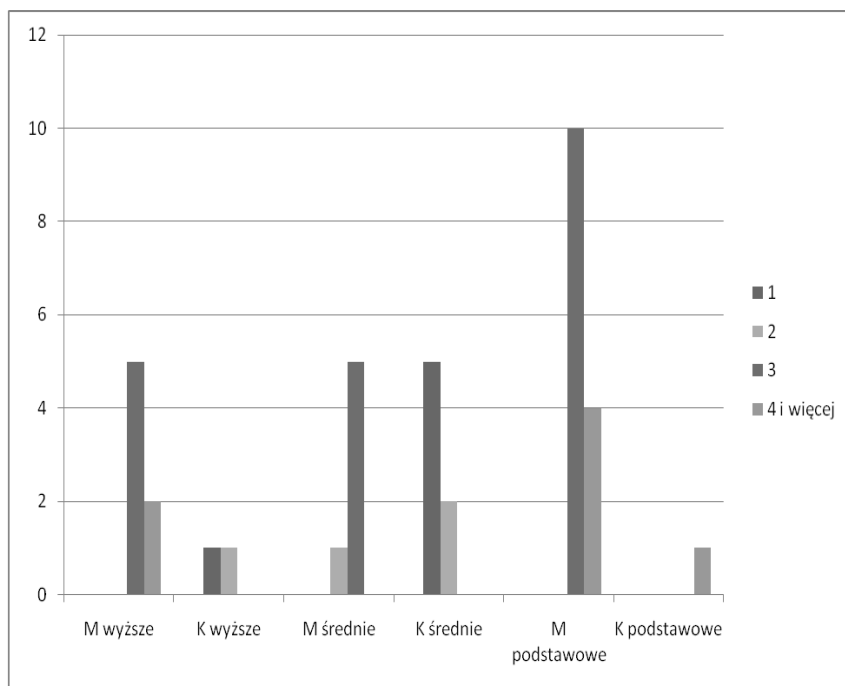
Rys. 4. Objawy Kredytoholizmu: Rezygnacja z innych aktywności na rzecz przeglądania ofert kredytowych.



Rys. 5. Objawy Kredytoholizmu: Ukrywanie przed bliskimi (rodzina, znajomi) ilości czasu spędzanego na przeglądaniu ofert kredytowych.



Rys. 6. Objawy Kredytoholizmu: Odczuwanie frustracji w przypadku dostania decyzji odmownej w procesie starania się o kredyt/pożyczkę.



Rys. 7. Objawy Kredytohizm: Czy posiadam inne uzależnienia poza kredytohizmem?

4. Dyskusja i wnioski

Usystematyzowane dane oferuje np. ogólnopolski raport o zaległym zadłużeniu i niesolidnych dłużnikach. Podane poniżej dane pochodzą z 35 edycji raportu, opublikowanej w marcu 2019 r., Wydawcą jest InfoDług, BIG InfoMonitor (BIK, 2018). Partnerem merytorycznym natomiast Biuro Informacji Kredytowej S.A. Z opublikowanych w nim danych wynika, że na koniec 2018 r. ponad 2,78 miliona Polek i Polaków nie radziło sobie z terminową spłatą zobowiązań kredytowych i pozakredytowych (BIG, 2018). Łączna wartość ich zaległych długów wyniosła – niemal 74 mld zł (BIG, 2018) Średnia zaległość na jedną osobę wzrosła, z 25 020 zł do 26 632 zł (6,4%) (BIK, 2018). Przez rok, liczba dłużników zwiększyła się o blisko 93,8 tys. a kwota zaległości o 6,8 mld zł (BIG, 2019). Wymienić tu można m.in. niespłacane przez osoby prywatne raty: kredytów konsumpcyjnych, mieszkaniowych i pożyczek z firm pożyczkowych; rachunków: za prąd, gaz, czynsz, usługi telewizyjne, telefoniczne, alimenty, grzywny i koszty sądowe, opłaty za jazdę bez biletu, a także długi, których dochodzą firmy windykacyjne (BIG, 2019).

Powyższe badania pokazują, że problem kredytohizmu istnieje i bardzo wpływa na życie uzależnionych, ale też ich rodzin i znajomych. Każdy z nich posiada swój własny powód zaciągania zobowiązania, które finalnie ma wywołać euforię. Badanie pokazuje, że bardziej na uzależnienie narażone są osoby mniej wykształcone – dwa razy wyższy odsetek (wykształcenie podstawowe i średnie versus wykształcenie wyższe). Bardziej też skłonni do ryzyka są mężczyźni niż kobiety – odsetek badanych większy o 120% (BIK, maj 2019, BIK listopad 2019, KRD, 2019). Badanie pokazuje także, że poza kredytohizmem, uzależnienie posiadają też inne uzależnienia (do nawet 4!), gdzie prym również wiodą mężczyźni – odsetek wyższy o 110%. Ten wskaźnik także jest skorelowany z wykształceniem, gdzie osoby posiadające wyższe wykształcenie, posiadają mniej zobowiązań.

5. Literatura

Van Wyke E (2014) Cut The Credit Card Debt: Eliminate Debt By Stopping Your Credit Card Addiction (Organizational Behavior), CreateSpace Independent Publishing Platform, 82-88.

- White J (2011) Give Me Some Credit: How Credit Card Addiction Ruined My Life, and a Year of Miracles Saved It, Amazon Business, 258-264.
- Manning R (2001) Credit Card Nation: The Consequences of America's Addiction to Credit, Amazon Business, 147-159.
- BIG (2018) Raport BIG InfoMonitor maj 2018, Warszawa
- BIG (2018) Raport BIG InfoMonitor listopad 2018, Warszawa
- BIG (2019) Raport BIG InfoMonitor maj 2019, Warszawa
- BIG (2019) Raport BIG InfoMonitor listopad 2019, Warszawa
- BIK (2018) Newsletter BIK o rynku pożyczkowym listopad 2018, Warszawa
- BIK (2018) Newsletter BIK o rynku pożyczkowym maj 2018, Warszawa
- BIK (2019) Newsletter BIK o rynku pożyczkowym listopad 2019, Warszawa
- BIK (2019) Newsletter BIK o rynku pożyczkowym maj 2019, Warszawa
- KRD (2018) Portfel statystycznego Polaka – kondycja finansowa Polaków 2018

9. Zasady postępowania fizjoterapeutycznego po endoprotezoplastyce stawu ramiennego

Kasprzak Marta, Kielar Aleksandra, Kochman Maciej

Katedra Fizjoterapii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

Opiekun naukowy: dr n. med. Maciej Kochman

Marta Kasprzak: martakasprzak59@gmail.com

Słowa kluczowe: rehabilitacja, alloplastyka, kompleks barkowy, choroba zwyrodnieniowa

Streszczenie

Staw ramienny ze względu na znaczną ruchomość często ulega urazom, które w konsekwencji mogą prowadzić do powstania w tej okolicy zmian zwyrodnieniowych powodujących ból. Przewlekły ból znacząco ogranicza funkcjonowanie pacjenta podczas wykonywania codziennych aktywności i jest wskazaniem doleczenia zachowawczego. Przy zaawansowanej chorobie zwyrodnieniowej leczenie to może okazać się jednak niewystarczające. Taki stan jest wskazaniem do zabiegu endoprotezoplastyki stawu ramiennego, który polega na wymianie głowy kości ramiennej i panewki stawowej poprzez wszczepienie sztucznego implantu, czyli endoprotezy. Głównym celem tego zabiegu jest zniesienie dolegliwości bólowych, poprawa funkcji kończyny górnej oraz ogólnej jakości życia pacjenta. Rehabilitacja stosowana po zabiegu endoprotezoplastyki stawu ramiennego wymaga znajomości oraz przestrzegania określonych zasad. Fizjoterapeuta w planie usprawniania powinien uwzględnić nie tylko rodzaj zastosowanej endoprotezoplastyki, ale również wiek, dotychczasowy styl życia, choroby współistniejące i ogólny stan pacjenta. Głównym celem wczesnej rehabilitacji jest ochrona struktur stawu ramiennego oraz zapewnienie im odpowiednich warunków umożliwiających gojenie. Fizjoterapeuta powinien zwrócić szczególną uwagę na ochronę ścięgna mięśnia podłopatkowego. W późniejszej fazie należy skupić się na stopniowym zwiększaniu zakresu ruchomości stawu oraz wzmocnieniu mięśni, które go otaczają. Nadrzędnym celem rehabilitacji jest jednak pomoc pacjentowi w odzyskaniu niezależności funkcjonalnej.

1. Wstęp

Staw ramienny cechuje się największym zakresem ruchomości spośród wszystkich stawów w organizmie człowieka. Zwiększone zdolności ruchowe tego stawu skutkują jego mniejszą stabilnością, co sprzyja występowaniu urazów. Sumujące się w czasie urazy przyspieszają procesy zwyrodnieniowe, które indukują stopniowo narastający ból. Przewlekły i intensywny ból stawu ramiennego uniemożliwiający codzienne funkcjonowanie jest jednym ze wskazań do zabiegu wymiany stawu ramiennego, czyli endoprotezoplastyki (Brameier i in. 2018). Zabieg ten polega na zastąpieniu głowy kości ramiennej i panewki stawu ramiennego sztucznym implantem, czyli endoprotezą. Inne wskazania do jej przeprowadzenia obejmują także choroby, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), pourazowe zapalenie stawów oraz urazy, podczas których doszło do uszkodzenia obejmującego ponad 50% powierzchni stawowej głowy kości ramiennej np. w wyniku jałowej martwicy kości lub złamania przebiegającego z jej zmiażdżeniem (Popa i in. 2020; Salameh i Speer 2013; Stefaniak i in. 2014).

Pomimo wielu wskazań do endoprotezoplastyki stawu ramiennego i znacznego wzrostu częstości jej przeprowadzania w ostatniej dekadzie, wciąż nie należy ona do powszechnie wykonywanych zabiegów (Singh i in. 2014; Prusinowska i in. 2013). Zastosowanie znajduje jedynie w przypadkach, gdy:

- dotychczasowe leczenie zachowawcze okazało się niewystarczające,
- ból uniemożliwia wykonywanie codziennych czynności,
- pacjent jest w podeszłym wieku i cechuje się niskim poziomem aktywności fizycznej,

- uraz jest tak rozległy, że nie ma innej możliwości leczenia (Stefaniak i in. 2014; Cahill i in. 2014).

Istnieją także przeciwwskazania do wykonania zabiegu obejmujące ostrą lub przewlekłą infekcję stawu ramiennego oraz porażenie mięśnia naramiennego i mięśni stożka rotatorów (Cahill i in. 2014). Endoprotezoplastyka stawów wiąże się również z możliwością wystąpienia powikłań pooperacyjnych, które najczęściej dotyczą obluźnienia się endoprotezy, niestabilności stawu, infekcji, jatrogennych uszkodzeń naczyń krwionośnych i nerwów oraz pojawienia się skostnień okołostawowych (Jurczak i Jurczak 2017; Bohsali i in. 2017).

Wyróżnia się endoprotezy cementowe stosowane dla natychmiastowego zrostu implantu oraz bezcementowe, które wykorzystują możliwości organizmu do tworzenia tkanki kostnej wokół implantu. Endoprotezy podzielić możemy także na połowicze, całkowite, odwrócone oraz powierzchniowe (kapoplastyka). Należy podkreślić, że występują określone wskazania do zastosowania poszczególnych typów endoprotezy, dlatego tak ważne jest indywidualne jej dobranie do stanu i potrzeb pacjenta (Singh i in. 2014; Salamh i Speer 2013).

Do endoprotezoplastyki połowicznej kwalifikuje się pacjentów, u których zniszczeniu uległa głowa kości ramiennej przy zachowanej powierzchni stawowej panewki łopatki (Prusinowska i in. 2013). Endoprotezy całkowite są natomiast stosowane w przypadkach zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych dotyczących zarówno głowy kości ramiennej, jak i panewki łopatki. U pacjentów z RZS i innymi chorobami reumatycznymi można zastosować endoprotezę połowiczną lub całkowitą, w zależności od stopnia zajęcia stawu ramiennego procesem chorobowym, jakości tkanki kostnej oraz stanu mięśni stożka rotatorów (Prusinowska i in. 2013).

Odwrócona endoprotezoplastyka polega natomiast na wymianie oraz zamianie miejscami struktur anatomicznych stawu ramiennego (panewki i głowy kości ramiennej). Metoda ta wykorzystuje funkcję mięśnia naramiennego i zapewnia lepszą kinetykę stawu w przypadku znacznej dysfunkcji stożka rotatorów lub opóźnionego gojenia uszkodzonego guzka mniejszego lub większego kości ramiennej (Samitier i in. 2015; Gigis i in. 2017).

Endoprotezoplastyka odtwarzająca powierzchnie stawowe, tzw. kapoplastyka wskazana jest dla osób aktywnych fizycznie. Polega ona na wymianie panewki stawu ramiennego na metalową panewkę, natomiast na głowę kości ramiennej zakłada się protezę (kapę) mocowaną na cemente kostnym. Ten rodzaj endoprotezoplastyki wymaga dobrego podłoża kostnego, a jego zaletą jest niewielka utrata własnej kości (Al-Hadithy i in. 2012).

Niezależnie od zastosowanego rodzaju zabiegu należy podkreślić, że ze względu na złożoną budowę anatomiczną kompleksu barkowego postępowanie fizjoterapeutyczne po alloplastyce jest wieloaspektowe i wymaga znajomości oraz przestrzegania określonych zasad usprawniania. Przed planowanym zabiegiem pacjent powinien odbyć fizjoterapię przedoperacyjną, której celem jest przygotowanie go do zabiegu. Edukuje się pacjenta także w zakresie pooperacyjnych zaleceń i ograniczeń oraz ćwiczeń, które będzie wykonywać już od pierwszej doby po zabiegu.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie oraz omówienie zasad postępowania fizjoterapeutycznego we wczesnym i późnym okresie po endoprotezoplastyce stawu ramiennego.

2. Przegląd literatury:

W procesie rehabilitacji stosowanej po zabiegu endoprotezoplastyki ważne jest nie tylko uwzględnienie rodzaju zastosowanej endoprotezy ale także wieku, dotychczasowego stylu życia, chorób współistniejących oraz ogólnego stanu pacjenta (Prusinowska i in. 2013). Szczególnie ważne jest także uwzględnienie określonej przez lekarza przeprowadzającego zabieg tzw. "strefy bezpiecznej", w której pacjent może utrzymywać zakres ruchu bez ryzyka wywołania niestabilności stawu (Payne i in. 2015; Cahill i in. 2014).

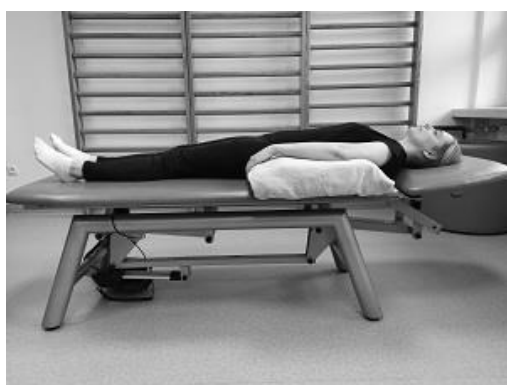
Plan rehabilitacji powinien być modyfikowany w trakcie procesu usprawniania chorego; jego intensywność oraz przechodzenie do kolejnych etapów powinno być ściśle dostosowane do dolegliwości bólowych i ograniczeń ruchowych zgłaszanych przez pacjenta (Cahill i in. 2014).

Należy również podkreślić, iż proces rehabilitacji uzależniony jest od czasu regeneracji struktur, które zostały uszkodzone w trakcie zabiegu podczas uzyskiwania dostępu do stawu

ramiennego. Szczególnej uwagi wymaga ochrona ścięgna mięśnia podłopatkowego, które podczas zabiegu zostaje uwolnione, a następnie, po wprowadzeniu implantu, zszywane (Salamh i Speer 2013; Wright i in.2015). W planie rehabilitacji można wyróżnić 3 fazy uwzględniające czas od zabiegu:

Faza I (tygodnie 0-6)

- Rehabilitacja stosowana w pierwszych 6 tygodniach po zabiegu skupia się na zapewnieniu warunków umożliwiających integrację kostną i wygojenie się tkanek miękkich (Salamh i Speer 2013; Payne i in. 2015; Popa i in. 2020; Wolff i Rosenzweig 2017).
- Proces usprawniania rozpoczyna się w pierwszej dobie na sali pooperacyjnej. Polega on na ułożeniu kończyny operowanej w niewielkim odwiedzeniu i rotacji zewnętrznej (Prusinowska i in. 2013).
- W celu uniknięcia niekorzystnego, nadmiernego wyprostowania stawu ramiennego podczas leżania tyłem pod ramieniem pacjenta umieszcza się poduszkę (Payne i in. 2015; Popa i in. 2020). Pozycję ułożeniową przedstawiono na Rys. 1 i Rys. 2.

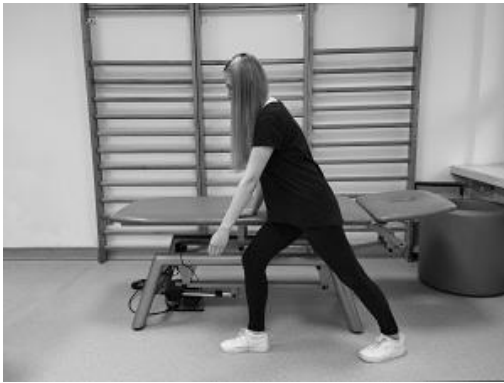


Rys. 1. Pozycja ułożeniowa (widok z boku).



Rys. 2. Pozycja ułożeniowa (widok z góry).

- Dla pomyślnego wyniku leczenia kluczowe znaczenie ma również ochrona mięśnia podłopatkowego. Jego uszkodzenie powoduje zmniejszenie siły, co następnie wywołuje reakcję kompensacyjną mięśnia nadgrzebieniowego i naramiennego zwiększając ruchomość głowy kości ramiennej i prowadząc do niestabilności stawu (Wolff i Rosenzweig 2017).
- Zalecane jest w tym czasie noszenie tembla, który zmniejsza ryzyko zwichnięcia lub wczesnego obłuzowania się endoprotezy oraz zapobiega nadmiernym i gwałtownym ruchom w stawie mogącym prowadzić do jego uszkodzenia (Payne i in. 2015; Popa i in. 2020).
- Mimo zastosowanego unieruchomienia już od pierwszej doby należy zachęcać pacjenta do wykonywania czynnych ruchów ręki, nadgarstka i stawu łokciowego (Cahill i in. 2014).
- Temblak można zdejmować na czas wykonywania ostrożnych ćwiczeń. Ważne jest wówczas unikanie wrażliwych pozycji stawu, do których zalicza się: wyprost, rotację wewnętrzną oraz przywiedzenie. Dodatkowo należy ograniczać rotację zewnętrzną, która powinna stopniowo zwiększać się do 20-30 stopni w płaszczyźnie łopatki (Payne i in. 2015).
- W pierwszej dobie można również rozpocząć wykonywanie ćwiczeń biernych i wahadłowych stawu ramiennego pozwalających na stopniowy wzrost ruchomości stawu bez aktywacji mięśni, które go otaczają. Polegają one na tym, że pacjent opierając się zdrową kończyną o kozetkę, wykonuje ruchy kołysania ciała w przód i w tył oraz na boki wprowadzając operowaną kończynę w ruch wahadłowy (Rys. 3 i Rys. 4) (Payne i in. 2015; Popa i in. 2020; Brameier i in. 2018).



Rys.3. Ćwiczenia wahadłowe Codmana
– pozycja podczas kołysania ciała w przód.



Rys.4. Ćwiczenia wahadłowe Codmana
– pozycja podczas kołysania ciała w tył.

- W tej fazie należy wprowadzić również ćwiczenia przeciwoobrzękowe i krioterapię łagodzącą obrzęk, stan zapalny i dolegliwości bólowe (Prusinowska i in. 2013).
- W 4. dobie należy rozpocząć wykonywanie ćwiczeń izometrycznych mięśni stabilizujących staw ramienny w bezbolesnych granicach. W celu zwiększenia stabilności stawu polecane jest wykonywanie tych ćwiczeń przy kości ramiennej ustalonej w płaszczyźnie łopatki (Popa i in. 2020).
- Nie zaleca się jednak stosowania ćwiczeń izometrycznych mięśnia podłopatkowego, gdyż mogą one prowadzić do jego uszkodzenia (Payne i in. 2015).
- Dalsze zwiększanie zakresu ruchomości można uzyskać poprzez wykonywanie ćwiczeń z użyciem piłki gimnastycznej (Rys. 5 i Rys. 6), ćwiczeń w łańcuchu zamkniętym z wykorzystaniem stołu do rehabilitacji (Rys. 7 i Rys. 8) czy ręcznika (Rys. 9 i Rys. 10). Zaleca się również wykonywanie do granicy bólu ćwiczeń wspomaganych zdrową kończyną z wykorzystaniem laski gimnastycznej (Seitz i Michaud 2012).



Rys. 5. Ćwiczenie z piłką w zamkniętym łańcuchu zamkniętym – pozycja wyjściowa.



Rys. 6. Ćwiczenie z piłką w łańcuchu zamkniętym – pozycja końcowa.

- Aby uniknąć dyskinezy łopatki, która może towarzyszyć schorzeniom stawu ramiennego, należy aktywować mięsień czworoboczny i zębaty przedni poprzez ćwiczenia pozwalające na zachowanie rytmu ramiennie-łopatkowego (Payne i in. 2015).
- Program ćwiczeń powinien być stosowany kilka razy dziennie, a czas poszczególnych ćwiczeń nie powinien przekraczać 5 minut (Payne i in. 2015; Wolff i Rosenzweig 2017).
- Ważną część procesu rehabilitacji stanowi także edukacja dotycząca bezpiecznego korzystania ze stawu ramiennego podczas zmiany pozycji ciała, a także podczas snu. Ma to na celu zapobiegnięcie niepotrzebnym napięciom przechodzącym przez ramię i obciążeniom konstrukcji naprawczej mięśnia podłopatkowego (Blacknall i Bidwai 2020).



Rys. 7. Ćwiczenie przy stole rehabilitacyjnym w łańcuchu zamkniętym.



Rys. 8. Ćwiczenie przy stole rehabilitacyjnym w łańcuchu zamkniętym.



Rys. 9. Ćwiczenie z wykorzystaniem ręcznika – pozycja wyjściowa.



Rys. 10. Ćwiczenie z wykorzystaniem ręcznika – pozycja końcowa.

Faza II (tygodnie 6-12)

- Celem tej fazy rehabilitacji jest stopniowe odzyskiwanie zakresu ruchomości stawu ramennego. Po upłygnięciu 6 tygodni od zabiegu należy odzwyczajając pacjenta od noszenia temblaka (Payne i in. 2015).
- Ćwiczenia stosowane w poprzedniej fazie powinny być kontynuowane, należy również wprowadzać ruchy czynne w ograniczonych zakresach (Salamh i Speer 2013; Payne i in. 2015). Ćwiczenia czynne dla ruchu rotacji zewnętrznej i wewnętrznej powinny być odłożone do 8 tygodnia od zabiegu, gdyż wcześniejsze ich zapoczątkowanie może spowodować uszkodzenie mięśnia podłopatkowego (Popa i in. 2020; Wolff i Rosenzweig 2017).
- W dalszym ciągu należy unikać ruchów w skrajnych zakresach ruchomości oraz ruchów powodujących nadmierny wyprost i rotacje stawu. Należy również zwrócić uwagę na to, by ruchy rotacyjne odbywały się w płaszczyźnie łopatki (Payne i in. 2015; Popa i in. 2020).
- Zaleca się również progresję ćwiczeń zwiększających zakres ruchomości obejmujących m.in. toczenie piłki po stole i ścianie (Rys.11 i Rys.12), skłon do przodu oraz “chodzenie” palcami po ścianie (Brameier i in. 2018).



Rys.11. Ćwiczenie z piłką – pozycja wyjściowa.



Rys.12. Ćwiczenie z piłką – pozycja końcowa.

- W tym czasie należy włączyć do programu rehabilitacji ćwiczenia izotoniczne mięśni naramiennego i stożka rotatorów (Popa i in. 2020).
- Stopniowo należy również wprowadzać ćwiczenia oporowe, które rozpoczyna się od zastosowania niewielkiego obciążenia (Seitz i Michaud 2012; Payne i in. 2015; Popa i in. 2020).

Faza III (tygodnie >12)

- Faza ta ma na celu wzmacnianie mięśni otaczających staw ramienny i przywrócenie niezależności funkcjonalnej pacjenta w codziennych czynnościach życiowych (Seitz i Michaud 2012; Payne i in. 2015; Popa i in. 2020).
- Należy jednak pamiętać, że ćwiczenia wzmacniające można zastosować tylko wtedy, gdy pacjent jest w stanie wykonać ćwiczenia czynne w bezbolesnym zakresie. Musi być on również w stanie napiąć izotonicznie każdą część mięśnia naramiennego i mięśni stożka rotatorów (Popa i in. 2020). Ćwiczenia wzmacniające można wykonywać z wykorzystaniem taśm Thera-Band oraz ciężarków (Payne i in. 2015; Brameier i in. 2018).
- Na tym etapie postępowania można polecić pacjentowi stosowanie ćwiczeń funkcjonalnych obejmujących lekkie prace domowe. Początkowe wykonywanie ich z terapeutą pozwala na nabranie przez pacjenta pewności siebie, a także odtworzenie prawidłowych wzorców ruchowych. Pacjent może również wrócić do prowadzenia pojazdów oraz do wybranych aktywności sportowych m.in. pływania (Payne i in. 2015; Popa i in. 2020; Shields i in. 2017).
- Należy także pracować nad zrównoważeniem siły i elastyczności mięśni stawu ramiennego, co ma na celu zmniejszenie wczesnego zużycia i uszkodzenia endoprotezy oraz zapobieganie zniekształceniom ścięgien stożka rotatorów (Salamh i Speer 2013; Payne i in. 2015).
- Kluczowe znaczenie ma także edukacja pacjenta, który przez 6 miesięcy po operacji powinien unikać podnoszenia przedmiotów cięższych niż 3kg oraz wykonywania nagłych i gwałtownych ruchów mogących prowadzić do uszkodzenia stawu ramiennego. Niezalecane jest również wykonywanie powtarzalnych ruchów ponad głową (Payne i in. 2015; Popa i in. 2020; Prusinowska i in. 2013).

3. Podsumowanie

Rehabilitacja po endoprotezoplastyce stawu ramiennego wymaga znajomości oraz przestrzegania określonych zasad pozwalających pacjentowi na bezpieczny powrót do sprawności. Pooperacyjne postępowanie fizjoterapeutyczne ze względu na złożoną budowę anatomiczną kompleksu barkowego wymaga przestrzegania określonych zasad usprawniania. W trakcie planowania procesu fizjoterapii należy zwrócić szczególną uwagę na ochronę ścięgna mięśnia podłopatkowego ze względu na jego przecięcie w trakcie zabiegu i późniejsze zszycie. Ponadto fizjoterapeuta powinien dostosować program rehabilitacji do stanu funkcjonalnego, wieku i oczekiwań pacjenta względem jego stylu życia. Nagłe pogorszenie dolegliwości bólowych lub utrata ruchomości stawu ramiennego mogą świadczyć o zbyt intensywnym programie rehabilitacji lub zbyt wczesnym przejściu do kolejnej fazy usprawniania. W takiej sytuacji fizjoterapeuta powinien

modyfikować program rehabilitacji w jego trakcie i dostosować go do aktualnych wskazań i potrzeb pacjenta.

Należy również podkreślić, że podczas procesu usprawniania fizjoterapeuta powinien koncentrować się na przywróceniu pacjentowi jak największej funkcjonalności zapewniającej odzyskanie niezależności oraz poprawę ogólnej jakości życia pacjenta, a nie jedynie na aktywnym zakresie ruchu i sile mięśni. Pełne odtworzenie funkcji stawu ramiennego jest procesem długotrwałym i może trwać nawet do 12 miesięcy.

Podsumowując, niezależnie od zastosowanej metody operacji rokowanie pacjenta po zabiegu endoprotezoplastyki ściśle uzależnione jest od zastosowanej fizjoterapii. Ze względu na wzrost liczby wykonywanych zabiegów endoprotezoplastyki, która staje się coraz powszechniejszą metodą leczenia, istnieje konieczność przeprowadzenia badań dotyczących oceny skuteczności poszczególnych programów rehabilitacyjnych, a także wprowadzenia nowych metod fizjoterapii, które będą miały wpływ na przyspieszenie powrotu pacjenta do codziennego funkcjonowania.

4. Literatura

- Al-Hadithy N, Domos P, Sewell MD i in. (2012) Cementless surface replacement arthroplasty of the shoulder for osteoarthritis: results of fifty Mark III Copeland prosthesis from an independent center with four-year mean follow-up. *Journal of shoulder and elbow surgery* 21(12): 1776-1781.
- Blacknall J, Bidwai A (2020) Rehabilitation Following Anatomic Total Shoulder Replacement for Osteoarthritis. *New Zealand Journal of Physiotherapy*, 48(2): 80–91.
- Bohsali KI, Bois AJ, Wirth MA (2017) Complications of Shoulder Arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery* 99(3): 256-269.
- Brameier DT, Hirscht A, Kowalsky MS i in. (2018) Rehabilitation Strategies After Shoulder Arthroplasty in Young and Active Patients. *Clinics in Sports Medicine* 37(4): 569–583.
- Cahill JB, Cavanaugh JT, Craig EV (2014) Total Shoulder Arthroplasty Rehabilitation. *Techniques in Shoulder & Elbow Surgery*, 15(1): 13–17.
- Gigis I, Nenopoulos A, Giannakas D i in. (2017) Reverse Shoulder Arthroplasty for the Treatment of 3 and 4- Part Fractures of the Humeral Head in the Elderly. *The open orthopaedicsjournal* 11: 108–118.
- Jurczak I, Jurczak K (2017) Ocena efektów programu usprawniania u chorej po alloplastyce połowicznej stawu ramiennego: opis przypadku. *Journal of Health Study and Medicine* 4: 41-56.
- Payne C, Jaggi A, Le Leu A i in. (2015) Rehabilitation for shoulder arthroplasty. *Orthopaedics and Trauma* 29(5): 313-323.
- Popa T, Perja G, Irsay L (2020) Recommendations on rehabilitation after shoulder arthroplasty. *Health, Sports & Rehabilitation Medicine* 21(2): 104–109.
- Prusinowska A, Turski P, Przepiórski E i in. (2013) Endoprotezoplastyka stawu ramiennego w reumatoidalnym zapaleniu stawów – leczenie operacyjne i rehabilitacja. *Reumatologia* 51(2): 108-112.
- Salamh P, Speer K (2013) Post-Rehabilitation Exercise Considerations Following Total Shoulder Arthroplasty. *Strength and Conditioning Journal* 35(4): 56–63.
- Samitier G, Alentorn-Geli E, Torrens C i in. (2015) Reverse shoulder arthroplasty. Part 1: Systematic review of clinical and functional outcomes. *International Journal of Shoulder Surgery* 9(1): 24-31.
- Seitz WH, Michaud EJ (2012) Rehabilitation After Shoulder Replacement: Be All You Can Be! *Seminars in Arthroplasty* 23: 106-113.
- Shields E, Ho A, Wiater JM (2017) Management of the subscapularis tendon during total shoulder arthroplasty. *Journal of shoulder and elbow surgery* 26(4): 723-731.
- Singh A, Yian E, Dillon M i in. (2014) The effect of surgeon and hospital volume on shoulder arthroplasty perioperative quality metrics. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 23(8): 1187-1194.
- Stefaniak J, Długosz J, Lubiowski P i in. (2014) Results of treatment the shoulder injuries using arthroplasty. *Issue of rehabilitation, orthopaedics, neurophysiology and sport promotion* 7: 4-19.

- Wolff AL, Rosenzweig L (2017) Anatomical and biomechanical framework for shoulder arthroplasty rehabilitation. *Journal of Hand Therapy* 30(2): 167-174.
- Wright T, Easley T, Bennett J i in. (2015) Shoulder arthroplasty and its effect on strain in the subscapularis muscle. *Clinical Biomechanics* 30(4): 373–376.

10. Diagnostyka wybranych patologii stawu ramiennego

Kasprzak Marta, Kielar Aleksandra, Kochman Maciej

Katedra Fizjoterapii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

Opiekun naukowy: dr n. med. Maciej Kochman

Marta Kasprzak: martakasprzak59@gmail.com

Słowa kluczowe: kompleks barkowy, testy kliniczne, badanie fizjoterapeutyczne

Streszczenie

Staw ramienny posiada największy zakres ruchomości spośród wszystkich stawów organizmu człowieka, a swoją stabilność uzyskuje poprzez wzajemne oddziaływanie stabilizatorów statycznych i dynamicznych. Zaburzenie funkcji tych struktur i zwiększona niestabilność mogą być przyczyną urazów stawu ramiennego. Uszkodzenia te mogą również wynikać z przeciążeń oraz wykonywania powtarzalnych ruchów ponad głowę. Indukowane przez urazy i schorzenia dolegliwości bólowe ograniczają ruchomość stawu prowadząc do zmniejszenia niezależności pacjenta i przyczyniając się do znacznego obniżenia jakości jego życia. Ze względu na wieloelementową budowę stawu ramiennego jego diagnostyka powinna być kompleksowa. Kluczową rolę odgrywa znajomość anatomii oraz biomechaniki. Niezbędna jest także wiedza dotycząca uszkodzeń barku, mechanizmów ich powstawania oraz objawów jakie im towarzyszą. W celu postawienia trafnej diagnozy oprócz badań obrazowych przeprowadzane jest badanie fizykalne. Interpretacja wykonywanych podczas tego badania testów klinicznych, wykazujących różny poziom swoistości i czułości, pozwala na weryfikację objawów zgłaszanych przez pacjenta.

1. Wstęp

Staw ramienny stanowi połączenie głowy kości ramiennej z wydrążeniem stawowym łopatki (Yang i in. 2021; Bakhsh i Nicandri 2018). Jedynie 25-30% powierzchni głowy kości ramiennej pozostaje w stałym kontakcie z panewką, co zapewnia mu największą ruchomość spośród wszystkich stawów organizmu człowieka. Wchodzi on w skład kompleksu barkowego, który dodatkowo tworzą: staw mostkowo-obojęczykowy, barkowo-obojęczykowy i łopatkowo-żebrowy. Ruchomość stawu ramiennego jest wynikiem skoordynowanego ruchu całego kompleksu, a jego zakresy ruchomości uzależnione są m.in. od wieku, płci, wykonywanej pracy oraz aktywności fizycznej podejmowanej przez pacjenta (Yang i in. 2021; Lefèvre-Colau i in. 2018). Stabilność stawu ramiennego zapewniana jest przez stabilizatory statyczne i dynamiczne (Bakhsh i Nicandri 2018; Doehrmann i Frush 2022; Lugo i in. 2008). Stabilizatory statyczne odnoszą się do struktur kostnych, chrzęstnych, torebkowych i więzadłowych (Lugo i in. 2008). Obejmują one m.in. obrąbek stawowy, torebkę stawową, ujemne ciśnienie wewnątrzstawowe oraz liczne więzadła, takie jak: więzadło kruczo-ramienne, kruczo-barkowe oraz więzadła obrąbkowo-ramienne: górne, środkowe i dolne (Doehrmann i Frush 2022; Yang i in. 2021; Deprés-Tremblay i in. 2016). Więzadła te zapobiegają nadmiernemu przesunięciu głowy kości ramiennej, zwłaszcza w skrajnych zakresach ruchomości (Lugo i in. 2008). Znaczną rolę w stabilizacji stawu ramiennego odgrywa obrąbek stawowy, który jest szklisto-włóknistym pierścieniem przyczepiającym się do panewki stawu. Obrąbek ten powoduje zwiększenie styku powierzchni stawowych do 50% (Bakhsh i Nicandri 2018; Doehrmann i Frush 2022). Stabilizatory dynamiczne są to natomiast struktury mięśniowe otaczające staw ramienny. Należą do nich m.in. mięśnie stożka rotatorów, których skurcz powoduje centrowanie głowy kości ramiennej w panewce stawu zwiększając jej stabilność. Innymi stabilizatorami są również mięsień dwugłowy ramienia (głowa długa) oraz mięsień naramienny (Doehrmann i Frush 2022; Yang i in. 2021). Znajomość złożonej anatomii kompleksu barkowego stanowi podstawę do zrozumienia jego biomechaniki, która uzależniona jest od współdziałania zarówno statycznych, jak i dynamicznych struktur stabilizujących (Doehrmann i Frush 2022). Zdolność kompleksu barkowego do wykonywania obszernych ruchów opiera się bowiem na interakcji wielu struktur, reagujących na bodźce mechaniczne i odpowiednio się do nich dostosowujących (Lugo i in. 2008). Konsekwencją znacznej ruchomości barku jest jego

niestabilność oraz zwiększona podatność na ryzyko wystąpienia urazów (Murray i in. 2013). Na rozwój patologii układu mięśniowo-szkieletowego i dolegliwości bólowych mają również wpływ rutynowe obciążenia i związane z nimi wymagania dotyczące siły, wytrzymałości oraz elastyczności stawu ramiennego (Gharisia i in. 2021). Identyfikacja patologii lub upośledzenia funkcji stawu ramiennego ze względu na złożoną budowę całego kompleksu jest skomplikowana i trudna do rozpoznania. Diagnoza powinna być oparta o wiedzę na temat schorzeń barku i charakteryzujących je objawów, a także mechanizmów prowadzących do ich powstania. W postawieniu diagnozy pomocne są badania obrazowe, takie jak RTG, MRI oraz USG. Nieodłącznym elementem diagnozy jest również badanie podmiotowe i przedmiotowe obejmujące: oglądanie, badanie palpacyjne, ocenę zakresów ruchomości i siły mięśniowej, a także przeprowadzenie testów klinicznych. Testy określane są poprzez czułości oraz swoistość. Czułość opisuje zdolność testu do wykrycia badanej cechy w populacji, natomiast swoistość opisuje zdolność testu do wykrycia braku badanej cechy w populacji. Wyższy poziom opisanych wartości świadczy o wyższej wiarygodności danego testu (Bakhash i Nicandri 2018). W niniejszej pracy scharakteryzujemy wybrane patologie stawu ramiennego oraz omówimy poszczególne testy kliniczne z uwzględnieniem ich poziomu swoistości i czułości, dzięki którym możliwe jest uzyskanie potwierdzenia wstępnie ustalonej diagnozy.

2. Przegląd piśmiennictwa

Ból barku jest trzecim co do częstości występowania objawem dysfunkcji układu mięśniowo-szkieletowego, a ponad połowa ogólnej populacji doświadczyła przynajmniej jednego epizodu bólowego tej okolicy w swoim życiu (Garving i in. 2017; Gharisia i in. 2021). Najczęściej jest on spowodowany przeciążeniami, wykonywaniem rutynowych i powtarzalnych ruchów ponad głowę oraz urazami otaczających go tkanek miękkich i innych struktur. Do ich powstania dochodzi najczęściej w trakcie podejmowania przez pacjenta aktywności zawodowej oraz podczas uprawiania sportu. Szczególnym ryzykiem obarczone są sporty, podczas których zawodnik wykonuje rzuty nad głowę, ponieważ wyzwalają one duże siły i znaczne przyspieszenia, które obciążają cały kompleks barkowy. Konsekwencją uszkodzenia stawu ramiennego oprócz dolegliwości bólowych jest również zmniejszenie zakresu jego ruchomości, które doprowadza do znacznego ograniczenia niezależności funkcjonalnej pacjenta (Gharisia i in. 2021). Wśród patologii barku wyróżnia się m.in. zespół ciasnoty podbarkowej, uszkodzenie stożka rotatorów, niestabilność stawu ramiennego, uszkodzenie SLAP oraz bark zamrożony.

Zespół ciasnoty podbarkowej

Jest to zespół kliniczny określany także jako „konflikt podbarkowy”, w którym tkanki miękkie zostają uwięzione w przestrzeni podbarkowej. Pacjenci odczuwają ból podczas podnoszenia ramienia lub podczas leżenia na chorym boku. W zespole ciasnoty podbarkowej wyróżnia się postać pierwotną i wtórną. Postać pierwotna spowodowana jest zmianami strukturalnymi, które mechanicznie zwężają przestrzeń podbarkową, natomiast postać wtórna wynika z funkcjonalnego zaburzenia centrowania głowy kości ramiennej spowodowanego brakiem równowagi mięśniowej, konsekwencją której jest nieprawidłowe jej przesunięcie w górę prowadzące do uwięźnięcia tkanek miękkich (Garving i in. 2017). W diagnozowaniu zespołu ciasnoty podbarkowej mogą być pomocne testy Neera i Hawkinsa.

Test Hawkinsa – pacjent ustawia kończynę górną zgietą w stawie ramiennym oraz stawie łokciowym do 90°. Badający stabilizuje łopatkę jedną ręką, a drugą przykładą siłę skierowaną w dół na dystalną część przedramienia pacjenta, w celu pogłębienia rotacji wewnętrznej (Rys. 1) (Cotter i in. 2018). Test jest pozytywny, gdy podczas jego wykonywania pojawia się ból, który spowodowany jest zwężeniem przestrzeni podbarkowej (Garving i in. 2017). Czułość testu wynosi 80%, a jego swoistość 59% (Cotter i in. 2018; Hegedus i in. 2012).

Test Neera – badający wykonuje bierne zgięcie zrotowanego wewnątrznie ramienia pacjenta, a drugą ręką stabilizuje łopatkę (Rys. 2). Test jest pozytywny, jeśli w trakcie jego wykonywania pojawia się ból (Cotter i in. 2018; Garving i in. 2017). Czułość testu wynosi 75%, a swoistość 60% (Cotter i in. 2018; Hegedus i in. 2012).



Rys. 1. Test Hawkinsa.



Rys. 2. Test Neera.

Uszkodzenia stożka rotatorów

Stożek rotatorów utworzony jest przez cztery mięśnie: nadgrzebieniowy, podgrzebieniowy, podłopatkowy oraz obły mniejszy. Należy on do dynamicznych stabilizatorów stawu ramiennego. Do urazów stożka często dochodzi podczas upadków na odwiedzone ramię (uszkodzenie ostre). Uszkodzenia mogą mieć również charakter zmęczeniowy i rozpoczynają się od zmian w mikrostrukturze ścięgna doprowadzając w konsekwencji do większych urazów (uszkodzenie przewlekłe). Zmiany biologiczne i zwyrodnieniowe stożka rotatorów spowodowane starzeniem się organizmu zwiększają ryzyko całkowitego uszkodzenia jego ciągłości (Huegel i in. 2015). Najczęściej zmiany te rozpoczynają się w przedniej części mięśnia nadgrzebieniowego, do oceny którego wykorzystuje się m.in. test Jobe'a, inaczej zwany testem „pustej puszki” (Deprés-Tremblay i in. 2016). Do oceny funkcji mięśnia podłopatkowego można wykorzystać m.in. Belly Press Test, a do potwierdzenia całkowitego uszkodzenia stożka rotatorów próbę opadania ramienia.

Test Jobe'a – badający biernie odwodzi ramię pacjenta do 90°, zgina do 30° w płaszczyźnie łopatki i wykonuje rotację wewnętrzną kończyny górnej (kciuk testowanej kończyny skierowany jest do podłoża). Badający stabilizuje łopatkę, a następnie przykłada skierowaną w dół siłę na dystalną część przedramienia (Rys. 3). Test uznaje się za pozytywny, gdy ból pojawi się na przebiegu mięśnia nadgrzebieniowego. Dla całkowitego zerwania tego mięśnia czułość testu wynosi 52,6%, a specyficzność 82,4%. Dla częściowego uszkodzenia mięśnia nadgrzebieniowego czułość określona jest na 32,1%, a specyficzność 67,8% (Cotter i in. 2018).

Belly Press Test – pacjent układa kończynę górną w rotacji wewnętrznej na brzuchu, a następnie poprzez jej pogłębienie uciska brzuch (Rys. 4). Pozytywny wynik testu występuje, gdy łokieć po stronie dotkniętej chorobą przesuwają się do tyłu lub gdy zgina się nadgarstek. Czułość testu wynosi 80%, a specyficzność 88% w przypadku naderwania mięśnia podłopatkowego (Cotter i in. 2018).

Próba opadania ramienia – badający biernie odwodzi ramię pacjenta do 90° lub 120°. Pacjent ma za zadanie utrzymać kończynę w tej pozycji, a następnie powoli ją opuszczać (Rys. 5). Nagłe opadnięcie kończyny lub pojawienie się dolegliwości bólowych podczas utrzymywania pozycji świadczą o uszkodzeniu stożka rotatorów. Dla całkowitego jego uszkodzenia specyficzność tego testu wynosi 88%, a czułość 35%. W przypadku uszkodzenia częściowego swoistość testu wynosi natomiast 78%, a czułość 14,3% (Cotter i in. 2018).



Rys. 3. Test Jobe'a.



Rys. 4. Belly Press Test.



Rys. 5. Próba opadania ramienia.

Niestabilność stawu ramiennego

Jest powszechną patologią stawu ramiennego polegającą na zwiększonej translacji głowy kości ramiennej w stosunku do panewki (Moroder i in. 2020; Aerani i Tirabassi 2020). Główną jej przyczyną są wady strukturalne stawu, chociaż patologiczne wzorce aktywacji mięśni mogą również powodować niestabilność barku nawet przy braku jego defektów strukturalnych (Moroder i in. 2020). Wyróżnia się 3 procesy przyczyniające się do wystąpienia niestabilności, są to: sumujące się mikrourazy, urazy oraz przyczyny atraumatyczne takie jak: hipermobilność stawowa lub zaburzenia nerwowo-mięśniowe (Doehrmann i Frush 2022). Niestabilność można sklasyfikować według jej kierunku (niestabilność przednia, tylna oraz wielokierunkowa). W celu potwierdzenia niestabilności wykonuje się m.in. test szufladki przedniej i tylnej oraz objaw rowka (Aerni i Tirabassi 2020).

Test szufladki przedniej i tylnej – pacjent przyjmuje pozycję siedzącą ze swobodnie zwisającą kończyną górną. Badający chwytą głowę kości ramiennej i przykładają obciążenie osiowe i siłę skierowaną do przodu (w celu zbadania niestabilności przedniej) lub siłę skierowaną do tyłu (aby ocenić niestabilność tylną), drugą kończyną badający stabilizują łopatkę pacjenta (Rys. 6 i Rys. 7). Pojawienie się bólu lub wyczuwalne nadmierne przemieszczanie się głowy kości ramiennej świadczą o pozytywnym wyniku testu. Test ten charakteryzuje się wysoką swoistością i niską czułością (Cotter i in. 2018).



Rys. 6. Test szufladki przedniej i tylnej – siła skierowana do przodu.



Rys. 7. Test szufladki przedniej i tylnej – siła skierowana do tyłu.

Do potwierdzenia niestabilności wielokierunkowej stawu ramiennego wykorzystuje się objaw rowka.

Objaw rowka – pacjent przyjmuje pozycję siedzącą ze swobodnie zwisającą kończyną górną. Badający chwyta ramię i przykłada siłę skierowaną w dół oceniając jednocześnie uwidocznienie się szpary stawowej (Rys. 8). Istnieją 3 stopnie wiotkości w oparciu o odległość dzielącą głowę kości ramiennej od panewki stawu: I stopień - odległość <1 cm; II stopień – odległość od 1 do 2 cm; i III stopień – odległość >2 cm. W przypadku niestabilności wielokierunkowej objaw rowka o wielkości 2 cm lub większej jest wysoce swoisty (97%), chociaż mało czuły (Cotter i in. 2018).

W przypadku pozytywnego wyniku należy wykonać badanie mające na celu potwierdzenie hipermobilności. W tym celu wykorzystuje się m.in. 9-punktową skalę Beightona. W jej skład wchodzi 5 czynności: bierne zgięcie grzbietowe w stawach śródrečno-palczkowych >90°, możliwość biernego przyciągnięcia kciuka do przedramienia, przeprost w stawie łokciowym >10°, przeprost w stawie kolanowym >10° oraz możliwość położenia rąk płasko na podłodze podczas wykonywania skłonu do przodu przy wyprostowanych stawach kolanowych. Uzyskanie przez pacjenta ≥ 4 punktów świadczy o nadmiernej ruchomości stawów (Lizzio i in. 2017; Cotter i in. 2018).

Uszkodzenie SLAP (Superior Labrum from Anterior to Posterior Lesion)

Jest to uszkodzenie przednio-górnego obrąbka w miejscu przyczepu mięśnia dwugłowego ramienia, które często jest spotykane u sportowców wykonujących rzuty i czynności nad głową. Mechanizm urazu polega na nadmiernym obciążeniu kompleksu obojczykowo-barkowego, co powoduje uszkodzenie tego przyczepu (Cotter i in. 2018). Występują IV typy uszkodzenia w zależności od stopnia urazu obrąbka oraz przyczepu ścięgna głowy długiej mięśnia dwugłowego ramienia. W około 50% przypadków rozpoznaje się uszkodzenie SLAP typu II charakteryzujące się oderwaniem przyczepu głowy ścięgna oraz górnej części obrąbka (Tayaparan i in. 2019). Do wykrywania tego uszkodzenia wykorzystuje się m.in. test O'Briena.



Rys. 8. Objaw rowka.



Rys. 9. Test O'Briena

Test O'Briena – badający biernie zgina ramię pacjenta do 90° i przywodzi do 10°, a następnie przy wyprostowanym łokciu wykonuje maksymalną rotację wewnętrzną (kciuk skierowany w stronę podłogi). Następnie spycha kończynę w dół wbrew oporowi pacjenta. Ruch ten należy powtórzyć przy maksymalnej rotacji zewnętrznej (kciuk skierowany ku górze) (Rys. 9). Wynik testu jest pozytywny, jeśli ból powtarza się przy rotacji wewnętrznej i zmniejsza lub ustępuje przy rotacji zewnętrznej. Czułość i swoistość tego testu jest zróżnicowana, jednak wg O'Briena jego czułość wynosi 100%, a swoistość 98,5% (Cotter i in. 2018).

Bark zamrożony

Bark zamrożony spowodowany jest przewlekłym zapaleniem mazi stawowej, który prowadzi do zwłóknienia torebki stawu, jednak dokładna jego przyczyna pozostaje nieznana. Czynniki zwiększającymi ryzyko rozwoju barku zamrożonego są m. in. choroby ogólnoustrojowe takie jak cukrzyca typu I i II, choroby tarczycy, nadnerczy oraz choroby sercowo-płucne, a także urazy w obrębie stawu. Choroba ta przebiega w 3 fazach: zamrażania (stopniowo narastający ból barku z postępującą utratą ruchu), zamrożenia (stopniowe obniżenie natężenia bólu z postępującą sztywnością stawu) oraz fazę rozmarzania (stopniowa poprawa ruchu i ustąpienie objawów). Długi okres bólu i niepełnosprawności pacjenta znacząco obniża jakość jego życia (Cho- CH i in. 2019; Robinson i in. 2012).

Jest to schorzenie charakteryzujące się znacznym ograniczeniem biernego oraz czynnego zakresu ruchomości stawu ramiennego i bólem. Pacjenci w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych ustawiają ramię w przywiedzeniu i rotacji wewnętrznej. Nie istnieją specyficzne testy kliniczne służące do potwierdzenia choroby, w związku z czym diagnostyka barku zamrożonego opiera się jedynie na obrazie klinicznym, badaniu fizykalnym (utrata biernych zakresów ruchomości, szczególnie rotacji zewnętrznej) i badaniach obrazowych (USG i MRI) (Robinson i in. 2012).

3. Podsumowanie

Diagnostyka stawu ramiennego jest trudnym i złożonym procesem. Wykorzystuje się w nim m.in. badania obrazowe identyfikujące patologie różnych struktur stawowych. Badania obrazowe powinny być wykonane, kiedy pacjent zgłasza w wywiadzie upadek bądź uraz (szczególnie u osób starszych). W przypadku niejasnych i nietypowych objawów bólowych (m.in. bóle występujące w pozycji spoczynkowej, nieustępujące po odpoczynku czy niedające się złagodzić pozycją ułożeniową) należy skierować pacjenta do lekarza celem przeprowadzenia diagnostyki obrazowej struktur sąsiadujących z okolicą bolesnego stawu. Niepokojącym objawem jest również ból pojawiający się w nocy. Istnieje bowiem ryzyko toczącej się choroby nowotworowej, która może dawać objawy bólowe rzutujące w innej okolicy ciała. Lekarz może również zlecić dodatkowo badanie krwi, ponieważ jest ono wskaźnikiem ogólnego stanu zdrowia człowieka. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że wynik diagnostyki obrazowej nie zawsze koreluje z obrazem klinicznym pacjenta, wobec czego istotne jest przeprowadzenie zarówno badania podmiotowego, jak i przedmiotowego w celu zweryfikowania uzyskanych wyników z objawami zgłaszanymi przez pacjenta.

Podczas wywiadu należy uzyskać od pacjenta informacje dotyczące aktualnie występujących objawów, czasu ich trwania, nasilenia oraz sytuacji, która spowodowała ich wystąpienie. Ważne są także informacje dotyczące charakteru wykonywanej pracy, uprawianej dyscypliny sportu lub hobby oraz przebytych wcześniej urazów i chorób, ponieważ mogą być one przyczyną aktualnych dolegliwości. Badanie przedmiotowe składa się m.in. z testów klinicznych. Niezbędna jest prawidłowa technika ich wykonywania oraz odpowiednia interpretacja uzyskanych wyników pozwalająca na sprawdzenie trafności wstępnie postawionej diagnozy. Zrozumienie przydatności i ograniczeń tych testów jest pomocne w diagnostyce różnicowej, ponieważ ułatwia to potwierdzanie lub wykluczanie poszczególnych chorób, a także umożliwia podejmowanie właściwych decyzji terapeutycznych.

4. Literatura

- Aerni G, Tirabassi J (2020) Shoulder Conditions: Traumatic Instability and Laxity. *FP Essentials* 491:22-26.
- Bakhsh W, Nicandri G (2018) Anatomy and Physical Examination of the Shoulder. *Sports Medicine and Arthroscopy Review* 26(3):e10-e22.
- Cho CH, Bae KC, Kim DH (2019) Treatment Strategy for Frozen Shoulder. *Clinics in Orthopedic Surgery* 11(3):249-257.
- Cotter EJ, Hannon CP, Christian D i in. (2018) Comprehensive Examination of the Athlete's Shoulder. *Sports Health* 10(4):366-375.

- Deprés-Tremblay G, Chevrier A, Snow M i in. (2016) Rotator cuff repair: a review of surgical techniques, Animals models, and new technologies under development. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 25(12):2078-2085.
- Doehrmann R, Frush TJ i in. (2022) Posterior Shoulder Instability. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Garving C, Jakob S, Bauer I i in. (2017) Impingement Syndrome of the Shoulder. *Deutsches Ärzteblatt International* 114(45):765-776.
- Gharisia O, Lohman E, Daher N i in. (2021) Effect of a novel stretching technique on shoulder range of motion in overhead athletes with glenohumeral internal rotation deficits: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorder* 22(1):402.
- Hegedus EJ, Goode AP, Cook CE i in. (2012) Which physical examination tests provide clinicians with the most value when examining the shoulder? Update of a systematic review with meta-analysis of individual tests. *British Journal of Sports Medicine* 46(14):964-978.
- Huegel J, Williams AA, Soslowsky LJ (2015) Rotator cuff biology and biomechanics: a review of normal and pathological conditions. *Current Reviews Musculoskeletal Medicine* 17(1):476.
- Lefèvre-Colau MM, Nguyen C, Palazzo C i in. (2018) Kinematic patterns in normal and degenerative shoulders. Part II: Review of 3-D scapular kinematic patterns in patients with shoulder pain, and clinical implications. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 61(1):46-53.
- Lizzio VA, Meta F, Fidai M i in. (2017) Clinical Evaluation and Physical Exam Findings in Patients with Anterior Shoulder Instability. *Current Reviews Musculoskeletal Medicine* 10(4):434-441.
- Lugo R, Kung P, Ma CB (2008) Shoulder biomechanics. *European Journal of Radiology* 68(1):16-24.
- Murray IR, Ahmed I, White NJ i in. (2013) Traumatic anterior shoulder instability in the athlete. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 23(4):387-405.
- Moroder P, Danzinger V, Maziak N i in. (2020) Characteristics of functional shoulder instability. *Journal of shoulder and elbow surgery* 29(1):68-78.
- Robinson CM, Seah KT, Chee YH i in. (2012) Frozen shoulder. *The Bone & Joint Journal* 94(1):1-9.
- Thayaparan A, Yu J, Horner NS i in. (2019) Return to Sport After Arthroscopic Superior Labral Anterior-Posterior Repair: A Systematic Review. *Sports Health* 11(6):520-527.
- Yang S, Kim TU, Kim DH i in. (2021) Understanding the physical examination of the shoulder: a narrative review. *Annals of Palliative Medicine* 10(2):2293-2303.

11. Antocyjany – budowa, występowanie oraz właściwości lecznicze

Anthocyanins – structure, occurrence and healing properties

Julia Michalak⁽¹⁾, Damian Pielorz⁽¹⁾, Ewa Adamek⁽²⁾

⁽¹⁾ Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Adamek

Julia Michalak: s79770@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: flawonoidy, naturalne pigmenty, polifenole, rośliny

Streszczenie

Antocyjany to naturalne pigmenty fenolowe obecne we wszystkich częściach roślin (kwiatach, łodygach, owocach i liściach), które nadają im niebieski, fioletowy, a nawet szkarłatne kolory. W jednej roślinie często występuje więcej niż jedna antocyjanina. Ze względu na bogatą paletę wyrazistych barw znalazły powszechne zastosowanie w przemyśle spożywczych jako naturalne barwniki. Wykorzystywane są także w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym, ze względu na szereg właściwości leczniczych oraz prozdrowotnych.

Cząsteczki antocyjanów składają się z części aglikonowej (zwanej antocyjanidowej) oraz części cukrowej. Zawierają one charakterystyczny szkielet węglowy, zawierający fragmenty oznaczone jako C6 – C3 – C6'. Bardzo często występują one w postaci glikozydów.

W pracy omówiono ich występowanie, biosyntezę, wyniki najnowszych badań nad właściwościami leczniczymi i profilaktycznymi antocyjanów, a także przedstawiono najpopularniejsze surowce roślinne, które zawierają duże ilości tych związków. Publikacja została przygotowana na podstawie przeglądu dostępnej literatury.

1. Wstęp

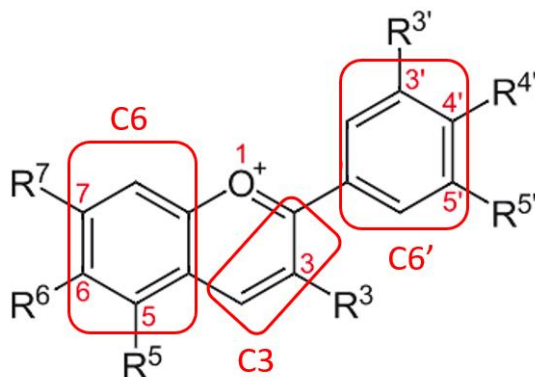
Rośliny syntetyzują ponad 200 000 różnych rodzajów związków, spośród których część stanowią pigmenty o charakterystycznej barwie. Przykładem są antocyjany zaliczane do grupy polifenoli. Ich nazwa bezpośrednio związana jest z charakterystycznym szerokim zakresem kolorów – od pomarańczowego, przez odcienie różu, czerwieni, niebieskiego i fioletu, aż po czerń (żółte i pomarańczowe karotenoidy, występujące np. w pomidorach, choć odpowiedzialne są za podobne kolory, nie są związane z antocyjanami). Nazwa „antocyjany” została zaproponowana przez niemieckiego botanika Ludwiga Marquarta i wywodzi się od greckich słów „anthos” – kwiat oraz „kynos” – niebieski. W 1835 roku Marquart użył tego określenia, aby opisać błękitne zabarwienie płatków kwiatu chabra bławatka (*Centaurea cyanus*). Z biegiem lat nazwa antocyjany zaczęła funkcjonować jako określenia całej grupy związków. Na początku XX wieku niemiecki chemik Richard Willstätter zaproponował strukturę cząsteczkową antocyjanów. Dzięki temu możliwy był rozwój dalszych badań nad ich syntezą i właściwościami.

Dotychczas poznano struktury kilkuset glikozydów antocyjanidyn – nazwy wielu z nich pochodzą od nazw kolorowych kwiatów, z których zostały wyekstrahowane. Przykładem takich nazw są m.in. petunidyna (pozyskiwana z petunii), rozynidyna (z róży), peonidyna (z peonii). Współcześnie rośliny, zawierające antocyjany, nadal cieszą się dużą popularnością wśród naukowców i konsumentów, zyskując miano żywności funkcjonalnej, ze względu na swoje właściwości prozdrowotne (Banach i in. 2017; Bueno et al. 2012; Grzesiuk i in. 2007).

2. Struktura chemiczna i właściwości fizykochemiczne antocyjanów

Antocyjany to fenolowe barwniki roślinne z grupy flawonoidów. Są to pochodne jonu 2-fenylobenzopiryliowego (flawyliowego), w którym wyróżnić można charakterystyczny szkielet

węglowy, zawierający fragmenty oznaczone (kolorem czerwonym) jako C6 – C3 – C6' (Rys.1). Dzięki obecności grupy hydroksylowej w pozycjach 3, 5, 7 oraz 4' mogą one tworzyć glikozydy, czyli związki zbudowane z części cukrowej i części aglikonowej. Takie związki nazywane są antocyjanozydami. W produktach pochodzenia naturalnego występują zwykle w postaci mono- (3-O-glikozydy), di- (3,5-O-diglikozydy) lub triglikozydów (3,5,7-O-triglikozydów). Najczęściej w części cukrowej występują glukoza, galaktoza, ksyloza. Obecność cukrów zwiększa rozpuszczalność antocyjanów i umożliwia ich akumulację w roślinnej wakuoli (Grzebiak i in. 2007).



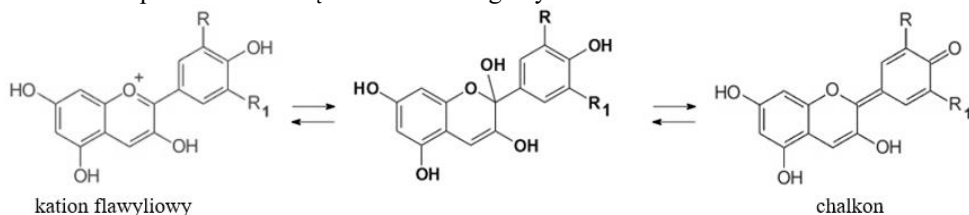
Rys. 1. Schematyczny wzór strukturalny antocyjanów, R – podstawnik.

Część aglikonowa (inaczej antocyjanidynowa) składa się z dwóch pierścieni aromatycznych (C6 i C6') połączonych ze sobą za pomocą pierścienia heterocyklicznego (C3), w którym rolę heteroatomu pełni atom tlenu. Kation flawyliowy może występować w formie kationowej (przy pH < 3) lub oksoniowej. Tworzą trwałe związki w postaci glikozydów w środowisku lekko kwaśnym.

Biosynteza antocyjanów zachodzi dwuetapowo. W pierwszym etapie dochodzi do utworzenia pierścienia aromatycznego (C6') oraz łańcucha trójwęglowego z kwasu 3,4,5-trihydroksycykloheks-1-enokarboksylowego (szikimowego) i kwasu 3-(1-karboksyetenoksy)-4-hydroksycykloheksa-1,5-dieno-1-karboksylowego (choryzmowego). W drugim etapie z aktywnego estru kwasu malonowego syntetyzowany jest drugi pierścień aromatyczny (C6). Tak utworzone struktury ulegają połączeniu na drodze enzymatycznej, a następnie mogą być poddawane dalszym procesom, w którym otrzymywane są pochodne antocyjanów.

Antocyjany mogą pełnić rolę wskaźników pH. W środowisku silnie kwasowym (pH < 3) występują w postaci związków o pomarańczowym lub czerwonym zabarwieniu. Przy pH słabo kwasowym (4 < pH < 7) tworzą związki o fioletowym zabarwieniu, a przy pH zasadowym (pH > 11) przyjmują barwę niebieską. Ta zależna od pH zmiana barwy wynika z jonizacji grup hydroksylowych w pierścieniu C6', a następnie z przesunięcia elektronów w obrębie tego pierścienia.

Uważa się, że w środowisku antocyjany mogą występować w formie kationu flawyliowego, zasady chinoidowej, pseudozasady karbinolowej oraz chalkonu (Rys. 2) (Szaniawska i in. 2015; Piątkowska i in. 2011; Kohlmünzer 2017). Deprotonacja zasad chinonoidowych (przy pH 6-7) wiąże się z powstawaniem bardziej niebieskawych anionów stabilizowanych rezonansem. Przy wartościach pH typowych dla świeżych i przetworzonych owoców i warzyw, każda antocyjanina jest reprezentowana przez mieszaninę form równowagowych.



Rys. 2. Struktura antocyjanów w zależności od pH.

Obecnie poznano kilkaset antocyjanów naturalnie występujących w roślinach. Do najpopularniejszych zalicza się pelargonidynę, cyjanidynę, delfinidynę, malwidynę, peonidynę oraz petunidynę. Różnią się one rodzajem podstawników (grupy hydroksylowe lub metylowe) w pierścieniu aromatycznym C6' (Tab.1). Obecność tych podstawników wpływa m.in. na barwę antocyjanu. Przykładowo, grupy metylowe powodują barwę czerwoną.

Tab. 1. Schematyczne podstawniki najpopularniejszych antocyjanów.

	R^{3'}	R^{5'}	R³, R⁵, R⁷, R^{4'}	R⁶
Pelargonidyna	-H	-H	-OH	-H
Cyjanidyna	-OH	-H	-OH	-H
Delfinidyna	-OH	-OH	-OH	-H
Malwidyna	-OCH ₃	-OCH ₃	-OH	-H
Peonidyna	-OCH ₃	-H	-OH	-H
Petunidyna	-OCH ₃	-OH	-OH	-H

3. Charakterystyka wybranych antocyjanów

3.1 Pelargonidyna

Pelargonidyna spotykana jest w pomarańczowej odmianie kwiatów kurczyślada (*Lysimachia monelli*) z rodziny pierwiosnkowatych (*Primulaceae*), choć zwykle kwiaty te mają zabarwienie niebieskie. Często jest spotykana w roślinach hodowanych. Dominującym barwnikiem w truskawkach jest 3-glucozyd pelargonidyny, który odpowiada za czerwone zabarwienie owoców (Piątkowska i in. 2011). Wykazuje silne działanie antyoksydacyjne (Kohlmünzer 2017).

3.2 Cyjanidyna

Cyjanidyna jest związkiem o barwie czerwonej, szeroko rozpowszechnionym w postaci glikozydu cyjaniny. W środowisku słabo kwasowym tworzy niebieskie kompleksy z metalami. Jej znaczne ilości wykryto w roślinach z rodzaju *Alstroemeria*, *Hibiscus*, *Nymphaeae*. Podobnie, jak pelargonidyna, wykazuje silne działanie przeciwutleniające (według niektórych silniejsze od witaminy C). Jest cenioną substancją ze względu na swoje właściwości ochronne na układ krążenia. Dodatkowo może obniżyć ryzyko rozwoju chorób cywilizacyjnych, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2, miażdżyca. W przemyśle spożywczym jest wykorzystywany jako barwnik do żywności o numerze E163a (Grzesiuk i in. 2007; Kohlmünzer 2017).

3.3 Peonidyna

Peonidyna, jako pochodna cyjanidyny, działa przeciwutleniająco. Występuje w kosaćcu mieczolistnym (*Iris ensata*), roślin z rodzaju *Nymphaeae*, *Peonia*, *Pelargonium* i *Rosa* (Grzesiuk i in. 2007).

3.4 Delfinidyna

Delfinidyna występuje w kwiatach z rodzaju fiołek (*Viola*) i ostróżka (*Delphinium*), gdzie odpowiada za ich niebieskie zabarwienie. Wykazano również jej obecność w postaci glikozydów w czarnej porzeczce (myrtyliny i tulipaniny) oraz w bakłazanie (nasunina).

3.5 Malwidyna, petunidyna

Malwidyna i petunidyna to pochodne delfinidyny. Podobnie, jak delfinidyna, wykazują działanie przeciwutleniające oraz zmniejszają ryzyko rozwoju chorób układu sercowo – naczyniowego. Malwidyna występuje w niebieskiej odmianie kwiatów kurczyślada oraz w czerwonych winogrona. Z kolei największa ilość petunidyna została stwierdzona w aronii oraz winogronach winnych z gatunku *Vitis rotundifolia*.

4. Właściwości lecznicze i zastosowanie antocyjanów

Według europejskiego systemu oznaczeń dodatków do żywności antocyjany zaliczane są do barwników o numerze E163 (Piątkowska i in. 2011). Związki te wykazują również szereg

właściwości prozdrowotnych, usprawniających działanie ludzkiego organizmu, bądź zapobiegających rozwojowi stanów patologicznych ustroju. Surowce roślinne, zawierające powyższe związki, są używane do syntezy produktów leczniczych w leczeniu różnych schorzeń. Poniżej opisano przykłady mechanizmów korzystnego oddziaływania antocyjanów.

4.1 Układ krążenia

Antocyjany hamują aktywność enzymów proteolitycznych, m.in. elastazy i kolagenazy, odpowiedzialnych za degradację kolagenu. Tym samym wykazują zdolność uszczelniania naczyń krwionośnych oraz regulują ich przepuszczalność. Przyczyniają się również do zwiększenia procentowej zawartości lipoprotein o wysokiej gęstości (frakcja HDL) w ogólnym poziomie cholesterolu, co wykorzystywane jest w prewencji miażdżycy. Antocyjany wykazują również działanie antyoksydacyjne. Wynika to z obecności dwóch grup hydroksylowych w położeniu 3', 4' pierścienia aromatycznego oraz jednej grupy hydroksylowej w pierścieniu heterocyklicznym. Grupa ta wykazuje zdolność do chelatowania induktorów wolnych rodników, na przykład Cu, Fe.

Wykazano ich korzystny wpływ w leczeniu anemii sierpowatej poprzez hamowanie tworzenia krwinek sierpowatych (Kołodziejczyk i Olas 2011; Saluk-Juszczak 2010).

4.2 Działanie przeciwnowotworowe

Antocyjany wpływają na cykl komórkowy, indukują ekspresję antyapoptotycznego genu Bcl-2, hamują proapoptotyczne geny e-myc i p53 oraz neutralizują wolne rodniki odpowiedzialne za indukcję procesów nowotworzenia. In vivo wykazano ich indukujący wpływ na aktywność enzymów detoksykacyjnych, np. S-transferazę glutationu (GST), która katalizuje reakcje sprzęgania z glutationem (Piątkowska i in. 2011; Sikora i in. 2009).

4.3 Działanie przeciwzapalne, przeciwwrzodowe

Zmniejszają aktywność enzymów indukujących procesy zapalne (np. cyklooksygenazy typu 2), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) oraz mogą hamować syntezę prostaglandyn PGE-2. W badaniach na myszach wykazano, że antocyjany mogą działać ochronnie na błonę śluzową żołądka (Sikora i in. 2009).

4.4 Działanie wpływające korzystnie na wzrok

Związki te zmniejszają ryzyko zachorowania na zwyrodnienie plamki żółtej oraz polepszają ukrwienie w obrębie tęczówki oka, co przyczynia się do poprawy ostrości widzenia. Dodatkowo ułatwiają adaptację oka do ciemności (efekt wzrostu stopnia regeneracji rodopsyny). Ograniczają rozwój jaskry poprzez wyrównywanie ciśnienia śródgałkowego do prawidłowego poziomu oraz przez stabilizację kolagenu (Sikora i in. 2009).

4.5 Przeciwdziałanie insulinooporności, cukrzycy typu 2, otyłości

Antocyjany przyczyniają się do normalizacji masy ciała oraz wyników badań biochemicznych (m.in. zmniejszają stężenie glukozy we krwi i w moczu), a także łagodzą objawy somatyczne. Preparaty zawierające antocyjany, stosowane są u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, a także w profilaktyce tych chorób. Mechanizm działania przeciw cukrzycowemu związany jest z aktywacją kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK). Efektem tego pobudzenia jest wzrost ekspresji transportera glukozy typu 4 (GLUT-4) w mięśniach szkieletowych, co powoduje wzrost wchłaniania glukozy. Jednocześnie może dojść do obniżenia syntezy glukozy w wątrobie. Uważa się, że antocyjany wykazują działanie agonistyczne na receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów (PPAR- γ). Ich aktywacja prowadzi do transkrypcji genów biorących udział w syntezie glukozy oraz metabolizmu kwasów tłuszczowych. Efektem końcowym jest zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi (Słoma i Szeja 2018; Janiec i in. 2021).

5. Charakterystyka najpopularniejszych surowców pozyskiwanych na terenie Polski, stanowiące bogate źródło antocyjanów

Największa ilość antocyjanów występuje w roślinach, takich jak:

- aronia (200–1000 mg/100g),

- czerwone winogrona (30–750 mg/100g),
- czarny bez (450 mg/100g),
- czerwona porzeczka (80–420 mg/100g),
- wiśnia (350–400 mg/100g),
- czarna porzeczka (130–400 mg/100g),
- jeżyna (83–326 mg/100g),
- pomarańcza (ok. 200 mg/100g),
- żurawina (60–200 mg/100g),
- malina (10–60mg/100g).

Określenie dokładnej zawartości antocyjanów w roślinie zależy od czynników uprawnych, takich jak nawodnienia, warunki pogodowe, glebowe oraz stosowane nawożenie. Z uwagi na polskie warunki klimatyczne, za najbardziej obfitujące w antocyjany i łatwe w uprawie wyszczególnia się aronię czarnoowocową, borówkę czernicę i bez czarny (Banach i in. 2017; Saluk-Juszczak 2010).

5.1 Aronia czarnoowocowa

Aronia czarnoowocowa (*Aronia melanocarpa*) to roślina krzewiasta z rodziny różowatych (*Rosaceae*) osiągająca do 3 metrów wysokości. Surowcem są świeże (*recens*) lub suszone (*siccatus*) owoce aronii (*Aroniae fructus*), które mają postać czarnych, okrągłych kulek. Gatunek ten pochodzi ze wschodnich wybrzeży Ameryki Północnej, jednak obecnie jest powszechnie uprawiana w celach ozdobnych i uprawnych.

Poza wysoką zawartością antocyjanów, głównie glikozydów cyjanidyny: 3-O-galaktozyd, 3-O-arabinozyd, 3-O-glukozyd oraz 3-O-ksylozyd w znacznej części znajdującymi się w zewnętrznej warstwie skórki, cechuje się również obecnością innych substancji wykazujących działanie prozdrowotne, takich jak: flawonole, fenolokwasy i garbniki, witaminy (C, B2, B6, E, P, PP) oraz składniki mineralne (Mo, Mn, Cu, B, I, Co).

Ocenia się, że sok z aronii wykazuje działanie hipoglikemiczne, co może być wykorzystywane w leczeniu cukrzycy i otyłości. Mechanizm działania związany jest z hamowaniem aktywności dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), która uczestniczy w rozkładzie inkretyn (GLP-1, GIP) – peptydów odpowiedzialnych za wzrost wydzielania insuliny z komórek beta wysp trzustki. Zablokowanie aktywności DDP-4 pozwala naturalnym inkretynom dłużej wywierać działanie antydiabetogenne. Surowiec wykazuje także działanie antyoksydacyjne, ściągające, normalizujące krążenie obwodowe, poprawiające wzrok, przeciwzapalne, uodparniające, obniżające ciśnienie. W ten sposób może być składnikiem preparatów farmaceutycznych stosowanych zapobiegawczo oraz uodparniająco w skłonnościach do częstych przeziębień i ich leczeniu (syrop aroniowy), ale również w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych o różnej etiologii, wspomagających widzenie oraz obniżających ciśnienie i poziom glukozy we krwi (Banach i in. 2017; Białek i in. 2012; Brokos i Gąsiorowski 2015; Janiec 2021).

5.2 Bez czarny

Z bzu czarnego (*Sambucus nigra*) z rodziny piżmaczkowatych (*Adoxaceae*) pozyskiwane są dojrzałe owoce (*Sambuci fructus*) oraz kwiaty (*Sambuci flos*). Występuje on powszechnie jako duży krzew lub niewielkie drzewo w wielu miejscach Ziemi, a w niektórych rejonach jest zwalczany jako gatunek ekspansywny. Owoce są czarno-fioletowe pestkowce wielkości 4 – 6 milimetrów o słodko – kwaśnym smaku.

Owoce charakteryzują się wysoką zawartością antocyjanów – głównie 3-glukozydu cyjanidyny i 3-sambubiozyd cyjanidyny. Dodatkowo występują w nim inne substancje, wykazujące działanie prozdrowotne, takie jak: garbniki, kwasy organiczne (jabłkowy, szikimowy, chlorogenowy), witamina C i witaminy z grupy B oraz węglowodany.

Surowiec wykazuje działanie napotnie, przeciwgorączkowo, przeczyszczające, przeciwbólowe oraz łagodzące w stanach zapalnych, immunostymulujące i antyoksydacyjnie. Dzięki temu służy jako składnik preparatów farmaceutycznych stosowanych w przypadku problemów gastrycznych, przeziębień i gorączek (Banach i in. 2017; Kohlmünzer 2017; Maławska 2008).

5.3 Borówka czernica

Borówka czernica (*Vaccinium myrtillus*) z rodziny wrzosowatych (*Ericaceae*) to drobna krzewinka, szeroko rozprzestrzeniona w klimacie umiarkowanym i arktycznym. Surowiec stanowią świeże owoce (*Myrtilli fructus recens*) oraz suszone (*Myrtilli fructus siccus*), zbierane dojrzałe latem.

Poza wysoką zawartością antocyjanów, głównie glikozydów, galaktozydów, arabinozydów cyjanidyny, delfinidyny, malwidyny, peonidyny i petunidyny (zgodnie z Farmakopeą Polską XII ich zawartość powinna wynosić nie mniej niż 0,3% w przeliczeniu na chlorek 3-O-glikozydu cyjanidyny), cechuje się również obecnością innych substancji, wykazujących działanie prozdrowotne, takich jak: garbniki, kwasy organiczne (jabłkowy, cytrynowy, chinowy), witamina C i witaminy z grupy B. Warto zauważyć, że surowiec świeży i wysuszony różnią się między sobą składem, właściwościami farmakologicznymi i terapeutycznymi. W leczeniu stosowane są standaryzowane wyciągi wodno – alkoholowe.

Surowiec wykazuje działanie korzystne na przepuszczalność naczyń włosowatych. Poprawia ukrwienie w obrębie gałki ocznej, działa relaksująco na naczynia wieńcowe. Działanie to związane jest z silnymi właściwościami antyoksydacyjnymi antocyjanów, które wykazują zdolność do eliminowania wolnych rodników. Świeże jagody działają przeczyszczająco, natomiast suszone zapierająco. Dzięki temu służy jako składnik preparatów farmaceutycznych stosowanych w dolegliwościach gastrycznych, wspierających funkcjonowanie siatkówki oka raz wspomagających proces widzenia (Matławska 2008; Kiss 2021).

5.4 Inne surowce farmaceutyczne

Z chabru bławatka (*Centaurea cyanus*) pozyskuje się kwiat (*Cyani flos*), który jest bogatym źródłem cyjaniny – pochodnej cyjanidyny. Surowiec zawiera również flawonoidy oraz apigeninę. Wykazuje on działanie przeciwzapalne w obrębie gałki ocznej, a wyciągi wodne dodatkowo działanie moczopędne.

Kwiat malwy czarnej (*Malvae arborae flos*), otrzymywany z malwy ogrodowej (*Althaea rosea*, *Alcea rosea*), zawiera glikozydy i diglikozydy delfinidyny, malwidyny i petunidyny. Obecne w nim antocyjany wykazują działanie ochronne na naczynia kapilarne. Sam surowiec, dzięki obecności śluzów, działa osłaniająco i powlekająco, co znalazło zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych górnych dróg oddechowych.

Bogatym źródłem 3-glikozydów i 3,5-diglikozydów pelargonidyny i cyjanidyny jest owoc granatu (*Granati fructus*) otrzymywanego z granatu właściwego (*Punica granatum*) z rodziny krwawnicowate (*Lythraceae*). Surowiec wspomaga prawidłową gospodarkę lipidową oraz działa antyoksydacyjnie, co zostało wykorzystane w leczeniu cukrzycy typu 2 (Kohlmünzer 2017).

6. Podsumowanie

Antocyjany dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym znalazły zastosowanie w prewencji wielu chorób układu sercowo – naczyniowego oraz cywilizacyjnych. Obecnie znalazły one zastosowanie jako składniki preparatów leczniczych stosowanych w leczeniu przeziębienia, zaburzeń układu krążenia, problemów z widzeniem oraz produktów wspierających prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego. Może być również stosowany w postaci żelów do powiek i pod oczy w celu pielęgnacji wrażliwych okolic oczu, zwłaszcza u osób pracujących przy komputerze lub sztucznym oświetleniu.

Zaleca się powszechne spożywanie owoców i warzyw, będących źródłem antocyjanów, ze względu na ich brak negatywnego oddziaływania na organizm człowieka.

7. Literatura

- Banach K, Rutkowska B, Glibowski P (2017) Polska „superżywność” w prewencji chorób nowotworowych. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 50(2): 106-114.
- Białek M, Rutkowska J, Hallmann E (2012) Aronia czarnoowocowa (*Aronia melanocarpa*) jako potencjalny składnik żywności funkcjonalnej. *Żywność: nauka – technologia – jakość*, 6(85): 21-30.

- Brokos JB, Gąsiorowski K (2015) Antocyjany z jagód aronii jako związki antygenotoksyczne w hodowlach ludzkich limfocytów. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 48(3): 258-264.
- Bueno JM, Sáez-Plaza P, Ramos-Escudero F et al. (2012) Analysis and Antioxidant Capacity of Anthocyanin Pigments. Part II: Chemical Structure, Color and Intake of Anthocyanins. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 42: 126-151.
- Grzesiuk A, Dębski H, Horbowicz M i in. (2007) Występowanie, biosynteza i akumulacja antocyjanów w roślinach. *Postępy Nauk Rolniczych* 5: 65-78.
- Janiec W (2021) *Kompedium Farmakologii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2021: 459, 463 – 466.
- Kohlmünzer S (2017) *Farmakognozja. Podręcznik dla studentów farmacji*. Wydanie V unowocześnione. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017: 99, 194-198, 427.
- Kołodziejczyk J, Olas B (2011) Pestki winogron jako cenne źródło związków chroniących układ krążenia, *Postępy Fitoterapii* 1: 52 – 57.
- Kiss A (2022) *Leki pochodzenia naturalnego*. Wydanie I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2022: 74-80.
- Maławska I (2008) *Farmakognozja*. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2008: 151-158.
- Piątkowska E, Kopeć A, Leszczyńska T (2011) Antocyjany – charakterystyka, występowanie i oddziaływanie na organizm człowieka. *Żywność: nauka – technologia – jakość*, 4(77): 24-35.
- Saluk-Juszczak J (2010) Antocyjany jako składnik żywności funkcjonalnej stosowanej w profilaktyce chorób układu krążenia. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 64: 451-458.
- Sikora J, Markowicz M, Mikiciuk-Olasik E (2009) Rola i właściwości aronii czarnoowocowej w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 42(1): 10-17.
- Słoma M, Szeja N (2018) Wpływ antocyjanów na insulinooporność. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 9(4): 175-181.
- Szaniawska M, Taraba A, Szymczyk K (2015) Budowa, właściwości i zastosowanie antocyjanów. *Nauki inżynierskie i technologie* 2(17): 63-78.

12. Budowa i właściwości pochodnych kannabinoidów oraz ich potencjalne zastosowanie w terapii

Structure and properties of cannabinoid derivatives and their potential use in therapy

Damian Pielorz⁽¹⁾, Ilona Gęsikowska^(1,2), Julia Michalak⁽¹⁾, Marta Wiejak⁽¹⁾, Ewa Adamek⁽³⁾

⁽¹⁾ Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾ Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Adamek

Pielorz Damian: s77833@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: kannabinoidy, farmakoterapia, konopie, układ endokannabinoidowy

Streszczenie

Układ endokannabinoidowy człowieka utworzony jest przez receptory kannabinoidowe, substancje chemiczne oddziałujące na te receptory, czyli kannabinoidy, oraz przez enzymy i białka, odpowiedzialne za przetwarzanie i transport kannabinoidów. Jego główną, lecz nie jedyną rolą, jest utrzymanie homeostazy komórkowej. Modulacja pracy tego układu jest możliwa dzięki kannabinoidom, wśród których wyróżniamy kannabinoidy naturalne/roślinne (np. kannabinol, kannabidiol), kannabinoidy syntetyczne (np. nabilon, dronabinol), endokannabinoidy oraz związki kannabinomimetyczne. Obecnie poznano ponad 110 kannabinoidów. Substancje te oddziałują za pomocą receptorów kannabinoidowych, które zaliczane są do receptorów metabotropowych związanych z białkiem G. Kannabinoidy znalazły zastosowanie w terapii m.in. choroby Parkinsona, migreny, padaczki i jaskry. Wpływają też na układ krążenia. Wykazano również działanie przeciwnowotworowe oraz przeciwbólowe kannabinoidów.

1. Wstęp

Układ endokannabinoidowy to jeden z układów występujących w organizmie człowieka, który uczestniczy w wielu fizjologicznych procesach. System ten złożony jest z metabotropowych receptorów kannabinoidowych, enzymów (hydrolazy amidów kwasów tłuszczowych, lipazy monoglicerolowej), białek transportujących oraz kannabinoidów. Do podstawowych funkcji układu endokannabinoidowego należy między innymi regulacja i kontrolowanie ośrodka nagrody w mózgu, odczuwania bólu i nastroju. Jest odpowiedzialny za komunikację pomiędzy różnymi narządami i tkankami naszego organizmu. W ten sposób zaangażowany jest w utrzymywanie homeostazy, czyli zdolności do utrzymania względnie stałych warunków wewnątrz organizmu.

Regulacja aktywności tego układu odbywa się na drodze modulowania aktywności receptorów kannabinoidowych (CB) przez kannabinoidy. Obecnie wyróżnia się dwa typy receptorów CB. Receptory typu 1, tzw. CB1, zlokalizowane są w całym organizmie – głównie w płucach, mięśniach, przewodzie pokarmowym oraz układzie naczyniowym. Ich obecność potwierdzono również w strukturach mózgu – m.in. w korze przedczołowej, podwzgórzu, mózdzku, ciele migdałowatym. Receptory CB1 odpowiedzialne są za przetwarzanie emocji, kontrolę apetytu. Mogą odbierać również bodźce bólowe. Receptory kannabinoidowe typu 2, tzw. CB2, zlokalizowano w strukturach układu odpornościowego, przez co uczestniczą w reakcjach immunologicznych naszego organizmu. Receptory CB2 występują również w śledzionie, skórze, kościach. Na mechanizm funkcjonowania poszczególnych typów receptora kannabinoidowego wpływają nie tylko kannabinoidy, ale również leki. Jednym z postulowanych mechanizmów działania paracetamolu jest możliwość pobudzania układu endokannabinoidowego. Wykazano in vivo, że paracetamol – jako

prolek – w mózgu i rdzeniu kręgowym myszy podlega reakcji deacetylacji. Produkt reakcji – p-aminofenol – reaguje z kwasem arachidonowym, w wyniku czego powstaje aktywny metabolit N-arachidonylofenolamina (AM404) o przeciwbólowym działaniu. Ocenia się, że dodatkowo AM404 hamuje reakcje rozkładu anandamidu – agonistę receptorów kannabinoidowych CB1 w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz receptorów CB2 w tkankach obwodowych. W ten sposób opisuje się zdolność pobudzania receptorów CB przez paracetamol (Janiec 2021; Drobnik 2014).

2. Budowa i właściwości wybranych pochodnych kannabinoidów

Obecnie wyróżnia się cztery rodzaje kannabinoidów, które regulują aktywność receptorów CB w układzie endokannabinoidowym człowieka:

- kannabinoidy naturalne (fitokannabinoidy, kannabinoidy klasyczne),
- kannabinoidy syntetyczne,
- endokannabinoidy,
- związki kannabinomimetyczne (Kazula 2019).

2.1 Kannabinoidy naturalne (fitokannabinoidy)

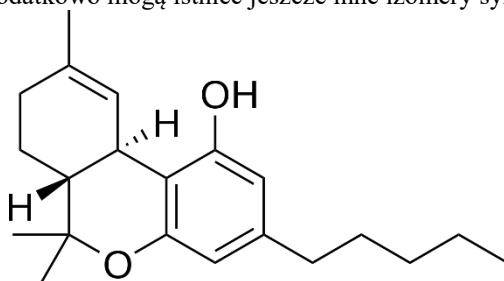
Fitokannabinoidy naturalne, inaczej fitokannabinoidy, to pochodne tricyklicznych pochodnych benzopirenu o 21 atomach węgla. Występują przede wszystkim w konopi siewnej (*Cannabis sativa*) z rodziny konopiowatych (*Cannabaceae*). Obecność danego typu substancji w roślinach konopi zależne jest od chemotypu, wieku i części rośliny oraz od techniki uprawy i warunków środowiskowych (Szukalski 2005). Fitokannabinoidy syntetyzowane są głównie we włoskach wydzielniczych żeńskich kwiatów. Ocenia się, że ich największa zawartość występuje w niecałkowicie rozwiniętych i niezapłodnionych kwiatkach. Z konopi siewnych można uzyskać również preparaty narkotyczne o działaniu odurzającym:

- marihuanę – w postaci suszu z drobnych liści z dodatkiem nasion i łodyg,
- haszysz – w postaci kulek lub kostek otrzymany z żywicy kwiatostanów,
- haszysz płynny (olej haszyszowy) – wyciąg z żywicy lub z suszonego zela (Kazula 2019; Szukalski 2005).

W wymienionych powyżej substancjach potwierdzono obecność fitokannabinoidów, mianowicie kwasu Δ^9 -tetrahydrokannabinolowy (Δ^9 -THCA) oraz jego deharboksylowej pochodnej – tetrahydrokannabinolu (Δ^9 -THC). Związki te są traktowane za najsilniej działające fitokannabinoidy. Dodatkowo w roślinach oraz przetworach roślinnych z konopi siewnej występują kannabidiol (CBD), kwas kannabidiolowy (CBDA), kannabinol (CBN), kannabigerol (CBG) (Szukalski 2005).

Tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC)

Tetrahydrokannabinol uznawany jest za najważniejszy fitokannabinoid. Pod względem chemicznym przypomina on strukturalnie cząsteczkę dibenzopirany i monoterpenoidu (Rys.1). W przyrodzie naturalnie występuje kilka izomerów geometrycznych i enancjomerów tego związku. Ze względu na obecność wiązania podwójnego w pierścieniu cykloheksylowym wyróżnia się izomery Δ^9 - i Δ^8 -THC. Główną substancją czynną konopi indyjskich jest izomer trans Δ^9 -tetrahydrokannabinolu. Dodatkowo mogą istnieć jeszcze inne izomery syntetyczne.



Rys. 1. Schematyczny wzór strukturalny tetrahydrokannabinolu.

Δ^9 -THC można otrzymać w reakcji dekarboksylacji kwasu Δ^9 -tetrahydrokarboksylowego (Δ^9 -THCA). Przemiana ta wymaga wysokiej temperatury, dlatego roślinę należy poddać procesowi gotowania, odparowania lub podgrzania. W wyniku powyższej reakcji z pochodnej pozbawionej psychoaktywnego działania otrzymuje się produkt wykazujący tę aktywność.

Zawartość Δ^9 -THC w roślinach zawiera się w przedziale od 0,2% (konopie włókniste) do nawet 25 – 30% w kwiatach żeńskich gatunków konopi uprawianych w specjalnych hodowlach. Stężenie Δ^9 -THC w materiale roślinnym decyduje o jego sile psychotropowej i narkotycznej.

Los Δ^9 -THC w organizmie człowieka uzależniony jest m.in. od sposobu zażywania preparatów, zawierających Δ^9 -THC. Dostępność biologiczna Δ^9 -THC po podaniu doustnym wynosi 6 – 20%, a podczas palenia – 18%. Jako związek silnie lipofilowy szybko ulega dystrybucji z krwi do tkanek. W badaniach nad biotransformacją i metabolizmem Δ^9 -THC u różnych gatunków zwierząt wykryto ponad 80 metabolitów THC (Szukalski 2005). Δ^9 -THC ulega reakcjom utleniania, dekarboksylacji oraz glukuronidacji. W reakcjach utleniania uczestniczą izoenzymy cytochromu P450, wśród których najczęściej wymienia się CYP2C9, CYP3A4. Reakcjom tym podlega ugrupowanie allilowe oraz podstawnik pięciowęglowy, do których przyłączana jest grupa hydroksylowa. Głównym produktem tych reakcji jest 11-hydroksytetrahydrokannabinol o aktywności zbliżonej do Δ^9 -THC. Może być on substratem do reakcji, którym ulega Δ^9 -THC (Szukalski 2005).

Pod względem farmakodynamicznym tetrahydrokannabinol jest częściowym agonistą receptorów kannabinoidowych CB1 oraz CB2. W badaniach przedklicznych i klinicznych udowodniono narkotyczne działanie Δ^9 -THC o umiarkowanych właściwościach halucynogennych. W różnych źródłach literaturowych wykazywano również przeciwbólowe, psychostymulujące, neuroprotektoryjne i przeciwzapalne właściwości. Może on obniżać ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz redukować napięcie mięśniowe. Przypuszcza się, że Δ^9 -THC może ograniczać tworzenie się szkodliwych „złogów”, tworzących blaszki miażdżycowe. Δ^9 -THC może być wykorzystywany w łagodzeniu działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego podczas chemioterapii.

Kannabidiol (CBD)

Kannabidiol jest głównym fitokannabinoidem, występującym w konopiach włóknistych. Powstaje on w reakcji odwodornienia tetrahydrokannabinolu (Paul 2009). W organizmie ulega on głównie reakcjom utleniania do 11-hydroksykannabidiolu (11-OH-CBD), z którego powstają metabolity z grupą karboksylową.

W przeciwieństwie do Δ^9 -THC nie wykazuje on działania psychoaktywnego. Podejrzewa się, że jest to związane z jego brakiem powinowactwa lub bardzo słabym oddziaływaniem z receptorami kannabinoidowymi. W medycynie wykorzystuje się jego silne działanie przeciwdrgawkowe w leczeniu lekoopornej padaczki. Uważa się, że CBD wykazuje działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne. Działanie antyśpiączkowe zostało wykorzystane w terapii stwardnienia rozsianego. Wykazano, że CBD hamuje kumulację patologicznych prionów w zainfekowanych komórkach zwierzęcych, co może wydłużyć okres przeżycia zainfekowanych komórek (Kazula 2019; Jones RT 2002; Dirikoc et al. 2007).

2.2 Kannabinoidy syntetyczne

Do kannabinoidów syntetycznych zalicza się nabilon oraz dronabinol.

Nabilon

Przykładem syntetycznego kannabinoidu o działaniu zbliżonym do tetrahydrokannabinolu (THC) jest nabilon. Pod względem chemicznym przypomina on strukturę THC.

Nabilon znalazł szerokie zastosowanie w medycynie z powodu wywoływania mniejszej ilości działań niepożądanych w porównaniu do fitokannabinoidów (Kazula 2019).

Obecnie jest stosowany w leczeniu dolegliwości układu pokarmowego (m.in. nudności, wymioty), które pojawiają się podczas leczenia chemioterapią. Wykazuje również działanie przeciwbólowe (Kazula 2019).

Dronabinol

Pod względem chemicznym jest enancjomerem tetrahydrokannabinolu (THC).

Dronabinol znalazł zastosowanie w leczeniu anoreksji z utratą masy ciała u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). Potwierdzono również jego zdolność do łagodzenia dolegliwości układu pokarmowego (nudności, wymiotów) związanych z chemioterapią. Działanie przeciwwymiotne wynika z agonistycznego wpływu na receptory CB1 (Janiec 2021). Podobnie, jak nabilon, może być stosowana w leczeniu anoreksji (Siudem i in. 2015; Dzierżanowski 2018).

2.3 Endokannabinoidy

Endokannabinoidy to związki syntetyzowane w organizmie zwierząt, będące estrowymi, eterowymi lub amidowymi pochodnymi kwasów tłuszczowych. W organizmie wykazują one zdolność do naśladowania działania klasycznych kannabinoidów poprzez modulowanie aktywności receptorów kannabinoidowych CB1, CB2, waniloidowego TRPV1 oraz receptorów GPR55.

Do endokannabinoidów zalicza się pochodne kwasu arachidonowego:

- anandamid (arachidonoiloetanolamid, AEA),
- 2-arachidonyloglicerol (2-AG).

Najwyższe stężenie endogennych kannabinoidów stwierdzono w strukturach mózgu.

Anandamid (AEA)

Arachinoiloetanolamid, popularnie nazywany jako anandamid, jest pochodną amidową kwasu arachidonowego i etanolu. Jednocześnie jest alkaloidem występującym w kakaowcu (*Theobroma cacao*) z rodziny ślazowatych (*Malvaceae*). Nazwa „anandamid” pochodzi od słowa „Ananda” – „szczęście, błogość” (Kazula 2019).

Obecność anandamidu wykazano w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w tkankach obwodowych, m.in. w śledzionie, sercu, osoczu, płynie mózgowo – rdzeniowym. Potwierdzono jego obecność w różnych komórkach układu odpornościowego, m.in. w monocytach, makrofagach, leukocytach (Kazula 2019).

Substratami do syntezy anandamidu w organizmie zwierząt są fosfolipidy (fosfatydyloetanolamina, fosfatydylocholina). Fosfatydylocholina jest źródłem reszty kwasu arachidonowego. W pierwszym etapie otrzymywania anandamidu zachodzi reakcja katalizowana przez N-acetylotransferazę (NAT) zależna od jonów wapnia Ca^{2+} . Enzym ten zaliczany jest do enzymów II fazy biotransformacji ksenobiotyków i odpowiada za przenoszenie grupy acetylowej na cząsteczkę substratu. Produktem reakcji N-acetylacji jest N-arachidonylofosfatydyloetanolamina (NAPE). Metabolit ten może wchodzić w reakcje katalizowane przez fosfolipazę A2, C lub D. Bezpośrednia przemiana NAPE do AEA katalizuje fosfolipaza D zaliczana do fosfodiesterazy z rodziny metalo- β -laktamaz. Anandamid może być syntetyzowany również z fosfoanandamidu z udziałem fosfatazy tyrozynowej lub z glicerofosfoarachidonyloetanolamidu z udziałem fosfodiesterazy (GDE1) (Biernacki i in. 2016).

Proces degradacji anandamidu w organizmie może zachodzić na drodze kilku szlaków enzymatycznych katalizowanych przez lipooksygenazę (LOX), cyklooksygenazę 2 (COX-2), hydrolazę amidową kwasów tłuszczowych (FAAH) oraz przez izoenzymy cytochromu P450. W obecności FAAH rozpada się do kwasu arachidonowego oraz etanolaminy, które mogą być wykorzystane do ponownej syntezy AEA. W związku z podobieństwem strukturalnym do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, anandamid w obecności enzymów COX-2 oraz LOX ulega przekształceniu do odpowiednio prostaglandyno-H2-etanolamidu (PGH₂-EA) oraz eikozanoidu (HETE-EA). W obecności CYP450 anandamid może ulegać reakcjom epoksygenacji oraz hydroksylacji (Biernacki i in. 2016).

Jako endogenne kannabinoid, anandamid wywiera agonistyczne działanie na receptory kannabinoidowego, głównie na CB1. Aktywując receptor CB1 powoduje hamowanie aktywności cyklazy adenylanowej, odpowiedzialnej za syntezę cAMP. W wyniku spadku stężenia cAMP w komórce dochodzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1/S. W ten sposób wywiera działanie antyproliferacyjne. Dodatkowo wykazano proapoptotyczne właściwości anandamidu na komórki nowotworowe. Działanie to może być wzmagane przez pobudzenie receptorów CB2 i TRPV1. Pobudzenie receptora CB2 prowadzi do syntezy ceramidów, które zaliczane są jako wtórny

przekaznik sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów o działaniu proapoptotycznym (Wątek i in. 2018). Z kolei pobudzenie receptora TRPV1 prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego i aktywacji kalpain, które wprowadzają komórkę nowotworową na drogę apoptozy.

Wysokie stężenie anandamidu stwierdzono w mózgu. Uważa się, że anandamid uczestniczy w procesach uczenia się i pamięci. Potwierdzono również jego korzystny wpływ na proces podtrzymania ciąży. W niskim stężeniach aktywuje on kinazy białkowe, co wpływa na implantację zarodka w macicy (Kazula 2019; Mallet 1999, Piomelli 2004).

2-arachidonyloglicerol (2-AG)

2-arachidonyloglicerol to pochodna estrowa kwasu arachidonowego i glicerolu.

Synteza 2-arachidonyloglicerolu odbywa się na drodze dwóch enzymatycznych szlaków, w których rolę substratu pełni fosfatydyloinozytol (PI). Substratami mogą być również inne fosfolipidy, np. fosfatydylocholina, fosfatydyloetanoloamina. W reakcji z udziałem fosfolipazy C (PLC) PI ulega hydrolizie do 1,2-diacyloglicerolu (DAG), który jest substratem dla lipazy diacyloglicerolowej. Końcowym produktem reakcji katalizowanej przez lipazę jest 2-AG. Drugi szlak przemian z udziałem fosfatydyloinozytoli zachodzi z udziałem kolejno fosfolipazy A2 i fosfolipazy C, w wyniku których powstaje 2-AG. Reakcja syntezy 2-AG może zachodzić również na drodze enzymatycznej konwersji kwasu 2-arachidonyloizofosfatydowego z udziałem kinazy lipazy monoacyloglicerolu (MAGL) (Biernacki i in. 2016).

Podobnie, jak anandamid, 2-arachidonyloglicerol wykazuje strukturalne podobieństwo do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Dzięki temu podlega on reakcjom katalizowanym przez LOX i COX-2. Produktami tych przemian jest glicerol kwasu hydrokseykoizatetraenowego (HETE-G). W obecności kinazy MAGL ulega hydrolizie do kwasu arachidonowego oraz glicerolu. Reakcja ta może zachodzić pod wpływem hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych, butyrylocholinoesterazy lub α/β hydrolazy 6 i 12 (Biernacki i in. 2016).

2-arachidonyloglicerol wykazuje wyższe powinowactwo do receptorów kannabinoidowych niż anandamid. Jest to związane ze zwiększoną ilością 2-AG w mózgu. 2-AG, wykazując działanie agonistyczne na receptory CB2, może wykazywać działanie przeciwzapalne (poprzez hamowanie syntezy interleukiny IL-17) oraz zmniejszać stres oksydacyjny w komórkach. Aktywując receptory CB1, może hamować wzrost i rozwój komórek nowotworowych (Sugiura et al. 2006; Biernacki i in. 2016).

2.4 Związki kannabinomimetyczne

Związki kannabinomimetyczne, podobnie jak endokannabinoidy, wykazują podobieństwo strukturalne oraz efekty farmakologiczne. Do tej grupy związków zalicza się aminoalkiloindole, wśród których wyróżnia się m.in. silnego agonistę WIN 55212-2 (Borowska i in. 2019). Związek ten wykazuje powinowactwo do receptorów CB1, CB2. Inne analogi, takie jak WIN 56,098 lub WIN 54,461 są zaliczane do słabych antagonistów (Kazula 2019; Ćwiek i in. 2007). Wyróżnia się również inne syntetyczne pochodne, do których należą 1,5-diarypirazole, chinoliny oraz arylosulfoamidy. Obecnie związki te nie odgrywają istotnej roli w terapii.

3. Funkcjonowanie układu endokannabinoidowego

Na receptory kannabinoidowe CB1 i CB2 mogą oddziaływać fitokannabinoidy, kannabinoidy syntetyczne oraz endogenne kannabinoidy. W warunkach fizjologicznych sygnał przekazywany jest przez endokannabinoidy. W przypadku chorób lub innych czynników zaburzających ten proces może dojść do zaburzenia w komunikacji układu endokannabinoidowego. Aby temu zapobiec, do organizmu można podać odpowiednią dawkę kannabinoidów pochodzenia egzogenne (naturalnych lub syntetycznych), które przyczynią się do przywrócenia równowagi w funkcjonowaniu układu endokannabinoidowego. Przypuszcza się, że skuteczne efekty terapeutyczne po stosowaniu kannabinoidów egzogennych wynika z tego, że dla organizmu ludzkiego zasadniczo nie ma znaczenia, jaki rodzaj kannabinoidów będzie regulował układ endokannabinoidowy.

4. Objawy niepożądane i przeciwwskazana kannabinoidów

Wśród przeciwwskazań do stosowania kannabinoidów wymienia się wiek poniżej 25 roku życia, ciążę, psychozy, zaburzenia rytmu serca, uzależnienie od alkoholu oraz ciężką niewydolność wątroby, nerek, krążenia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 oraz leków nasennych z grupy „Z” (zolpidem, zaleplon, zopiklon). Ograniczeniami do stosowania preparatów zawierających kannabinoidy są m.in. nałogowe palenie tytoniu, hipotonia, hipotensja.

Do działań niepożądanych zalicza się zaburzenia poznawcze, koordynacji, samooceny, ostre zaburzenia pamięci, zapalenie oskrzeli, a także zawroty głowy, osłabienie, euforia, suchość w jamie ustnej (Woroń J i in. 2017, Dzierżanowski 2018).

5. Potencjalne wykorzystanie kannabinoidów w terapii

Kannabinoidy wykazują wielokierunkowe działanie biologiczne w organizmie człowieka. Obecnie nie tylko poszukuje się nowych wskazań do stosowania tych związków, ale również substancji modulujących aktywność tych związków, będących jednocześnie agonistami lub antagonistami receptorów kannabinoidowych. Znane dziś ligandy receptorów CB stosowane są w farmakoterapii chorób nowotworowych, metabolicznych, OUN, układu krążenia i oddechowego (Biernacki i in. 2016). THC wskazane jest w leczeniu bólu neuropatycznego, neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią, spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Wykazano, że kannabinoidy mogą łagodzić objawy migreny. Mechanizm ten wynika z hamowania uwalniania serotoniny i stabilizowania trombocytów podczas napadów migrenowych (Krajnik M i in. 2003). Wpływają również na aktywność układu dokrewnego – hamują wydzielanie hormonu wzrostu, tyotropiny, lutropiny, zmniejszają syntezę testosteronu u mężczyzn (Kazula 2019). Potwierdza to wielokierunkowy charakter działania kannabinoidów. Mimo wielu kontrowersji, pojawiających się w związku ze stosowaniem preparatów zawierających kannabinoidy, należy prowadzić dalsze badania w celu uzyskania dokładniejszych informacji na temat stosowania tych związków w terapii.

6. Literatura

- Biernacki M, Skrzydlewska E (2016) Metabolizm endokannabinoidów, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 70: 830–843.
- Borowska M, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N i in. (2019) Wpływ kanabinoidów na układ wydzielania wewnętrznego. *Via Medica* 3(1): 8–17.
- Ćwiek M, Dyr W (2007) Znaczenie układu kanabinoidowego w mechanizmie działania alkoholu, *Alkoholizm i Narkomania* 20(4): 417–424.
- Dirikoc S, Priola AS, Marella M et. al. (2007) Nonpsychoactive Cannabidiol Prevents Prion Accumulation and Protects Neurons against Prion Toxicity, *Journal of Neuroscience*, 27 (36): 9537–9544.
- Dzierżanowski T (2018) Kanabinoidy – możliwości zastosowania w medycynie paliatywnej, *Medycyna Paliatywna* 10(1): 1–11.
- Drobnik L (2014) Endokannabinoidy w znieczuleniu i analgezji, *Anestezjologia i Ratownictwo* 8: 51–61.
- Janiec W (2021) *Kompedium Farmakologii*, Warszawa: PZWL; 367 – 368, 385.
- Jones RT (2002) Cardiovascular system effects of marijuana, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42 (S1): 58S–63S.
- Kazula A (2019) Zastosowanie naturalnych kannabinoidów i endokannabinoidów w terapii, *Postępy Farmakoterapii* 65(2): 147 – 160.
- Kostrzewa M, Starowicz K (2015) Potencjał terapeutyczny układu endokannabinoidowego w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego. *Ból* 16(2): 29–40.
- Krajnik M, Żylicz Z (2003) Kannabinoidy w medycynie paliatywnej. *Polska Medycyna Paliatywna* 2(2): 123–131.

- Mallet PE, Beninger RJ (1999) The endogenous cannabinoid receptor agonist anandamide impairs memory, *Behavioural Pharmacology* 7: 276–284.
- Paul MD (2009), *Medicinal Natural Products. A biosynthetic Approach*, John Wiley & Sons, 2009: 120–121.
- Piomelli D (2004), THC: moderation during implantation, *Nature Medicine* 10(1): 19–20.
- Siudem P, Wawer I, Paradowka K (2015) Konopie i kannabinoidy, *Farmacja Współczesna* 8: 1–8.
- Sugiura T, Kishioto S, Oka S et al. (2006) Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, and endogenous cannabinoid receptor ligand, *Progress in Lipid Research* 45: 405–446.
- Szukalski B (2005) *Narkotyki – Kompendium wiedzy o środkach uzależniających*, Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2005: 91 – 119.
- Woroń J, Dobrogowski (2017) Miejsce kannabinoidów w leczeniu bólu, *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 11(3): 96–101.
- Wątek M, Durnae B, Wollny Tomasz i in. (2018) Rola i potencjał terapeutyczny sfingolipidowego szlaku sygnalizacyjnego w nowotworach hematologicznych 9(4): 318–329.

13. Nowoczesne terapie systemowe w leczeniu zaawansowanego czerniaka

Modern systemic therapies in the treatment of advanced melanoma

Ryguła Anna, Kowalski Michał

SKN Dermatologii Eksperymentalnej, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław

Ryguła Anna: anna.rygula00@gmail.com

Słowa kluczowe: BRAF, niwolumab, dabrafenib, trametynib

Streszczenie

Czerniak jest złośliwym nowotworem skóry wywodzącym się z melanocytów. Zazwyczaj występuje w postaci guzów o różnym zabarwieniu, od czerwonawobrazowego aż do czarnego. W jego rozwoju rozpoznano wiele ścieżek kontroli komórkowej. Są to między innymi: szlak kinaz MAP lub gen BRAF. Kluczowym postępowaniem w leczeniu czerniaka jest zabieg chirurgiczny, jednak coraz ważniejszą rolę odgrywa terapia systemowa, stosowana jako leczenie uzupełniające w zaawansowanych stadiach choroby lub jako terapia paliatywna. Na znaczeniu zyskały leki immunologiczne i terapie ukierunkowane molekularnie, gdyż odznaczają się większą skutecznością niż tradycyjna chemioterapia. Do leków immunologicznych najczęściej wykorzystywanych w leczeniu czerniaka należą niwolumab i ipilimumab, które są odpowiednio inhibitorem PD-1 i inhibitorem CTLA-4. U pacjentów, u których stwierdza się mutację genu BRAF można wprowadzić terapię ukierunkowaną molekularnie, składającą się z leków będących inhibitorami BRAF. Do takiej grupy zalicza się wemurafenib, dabrafenib czy trametynib. Rozwój i pojawienie się nowych opcji terapeutycznych może w znacznej mierze poprawić rokowanie pacjentów z zaawansowanymi postaciami czerniaka.

1. Wstęp

Rozwój technik molekularnych i badania genetyczne umożliwiają wykorzystanie większej liczby terapii w leczeniu zaawansowanych postaci czerniaka. Stosowane leki znacznie poprawiły odpowiedź pacjentów na leczenie oraz wydłużyły przeżycie. Rola leczenia operacyjnego jest nadal kluczowa w terapii czerniaka. Jednak przy obecności guza nieresekcyjnego i przerzutach paliatywna terapia systemowa jest najlepszą opcją leczenia. Sekwencjonowanie genetyczne doprowadziło do odkrycia wielu ścieżek komórkowych i zmian molekularnych, które powstają w procesie tworzenia czerniaka. Zmiany te są idealnym miejscem dla działania celowanej terapii systemowej. W naszej pracy opiszemy wybrane, najczęstsze mutacje w genach występujące w czerniaku oraz możliwe punkty uchwytu dla leków, które mogą być zastosowane w terapii zaawansowanych oraz przerzutowych postaci czerniaka (Amara i in. 2019; Sosman 2022).

2. Opis zagadnienia

2.1 Epidemiologia i etiologia

Czerniak jest złośliwym nowotworem skóry wywodzącym się z melanocytów. Melanocyty, które znajdują się w warstwie podstawnej naskórka wytwarzają barwnik - melaninę, która jest odpowiedzialna za kolor skóry (Thompson i in. 2005). Właściwości komórek melanocytowych mogą tłumaczyć wysoką złośliwość i zdolność do przerzutowania czerniaka, gdyż w swoim rozwoju komórki te wędrują z grzebienia nerwowego w celu zasiedlania skóry. Prawdopodobne utrzymanie tej zdolności migracyjnej przez złośliwe melanocyty może tłumaczyć dużą zdolność czerniaka do tworzenia przerzutów (Thompson i in. 2005; Burgdorf i in. 2017). Czerniak jest uważany za nowotwór immunogeny. Organizm wytwarza przeciwciała skierowane przeciwko antygenom na powierzchni komórek nowotworowych. Wzrost zachorowań na czerniaka podczas immunosupresji a także podczas AIDS świadczy o istotnym znaczeniu mechanizmów immunologicznych (Jabłońska i Majewski 2010). Znane są także przypadki całkowitego zaniku guza pierwotnego z powodu silnej

odpowiedzi immunologicznej (Burgdorf i in. 2017). Częstość występowania czerniaka skóry wynosi około 1,7% u mężczyzn i około 1,9% u kobiet. Zachorowalność u obu płci wykazuje tendencję rosnącą, w ciągu ostatnich 30 lat współczynnik ten wzrósł niemal 3-krotnie. Czerniak jest przyczyną około 1,4% zgonów nowotworowych u mężczyzn i 1,2% u kobiet. Najwięcej zgonów następuje u pacjentów po 50 roku życia (Wojciechowska i Didkowska 2022).

2.2 Obraz kliniczny

Czerniak zazwyczaj występuje w postaci guzów o różnym zabarwieniu, od czerwonawobrazowego aż do czarnego. Czerniaki zostały podzielone na kilka typów, a najczęściej występujący z nich wśród rasy białej jest powierzchownie szerzący się (SSM- *superficial spreadng melanoma*), który występuje w 60-70% przypadków. Zlokalizowany jest on głównie na tułowiu. Charakteryzuje się tym, że początkowo rośnie poziomo i jest względnie płaski, dopiero w późniejszej fazie może rosnąć pionowo. Typowo jest to zmiana wielkości od 2 do 5 cm, o okrągłym lub owalnym kształcie, najczęściej dobrze odgraniczona od zdrowej skóry, a jej brzeg jest często zaokrąglony. Może występować w różnych kolorach, najczęściej barwą przeważającą jest brąz i czerń, obszary białe z kolei to ogniska regresji. Jednak występować mogą także inne kolory, takie jak czerwony świadczący o dużej ilości naczyń krwionośnych lub niebieski, gdy barwnik znajduje się w głębokich warstwach skóry. Charakterystycznie występuje plama, o nierównym zabarwieniu i z obecnością niewielkich guzków. Innym typem jest czerniak guzkowy (NM - *nodular melanoma*), występujący w 15-30% przypadków. Występuje w postaci szybko rosnącego guzka o ciemnym zabarwieniu. Czasem może ulegać owrzodzeniu, a jego najczęstsza lokalizacja to głowa, plecy i kark. W przeciwieństwie do czerniaka szerzącego się powierzchownie faza wzrostu pionowego zaczyna się bardzo wcześnie. Kolejny typ czerniaka to czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej (LMM - *lentigo malignant melanoma*). Jest to zmiana najczęściej lokalizująca się na skórze twarzy osób starszych. Złośliwa plama soczewicowata jest uważana za czerniaka *in situ* i rozwija się na skórze ekspozowanej na promieniowanie słoneczne. Występuje ona w postaci plam o nierównomiernie rozłożonym barwniku i nieregularnych zarysach. Objawem zezłośliwienia jest pojawienie się guzków w obrębie zmiany. Istnieje także czerniak wywodzący się z plamy soczewicowatej na kończynach, nazywany postacią dystalną lub czerniakiem akralnym (ALM – *acral lentiginous melanoma*). Rozwija się przede wszystkim w obrębie palców najczęściej pod płytką paznokciową, czasami także na skórze dłoni lub stopach. Czerniaki akralne rozwijają się powoli, na podłożu obecnej przez długi czas, nieregularnie zabarwionej plamy. W czasie ich rozwoju może się pojawić zanokcica melanocytowa, która charakteryzuje się obrzękiem i powiększeniem palca. Czerniak ten może powodować niszczenie płytki paznokciowej. Najniebezpieczniejszym typem jest czerniak bezbarwnikowy. Nie zawiera on barwnika lub zawiera jego niewielką ilość, co bardzo utrudnia rozpoznanie. Co więcej, niewytwarzanie barwnika świadczy o niskim zróżnicowaniu komórek nowotworowych, przez co jest on bardzo złośliwy (Burgdorf i in. 2017; Jabłońska i Majewski 2010).

Czerniaki mogą przerzutować drogą limfatyczną do węzłów chłonnych. Częste są także przerzuty do skóry otaczającej. Charakterystyczne dla czerniaka są przerzuty *in-transit*, czyli przerzuty pomiędzy guzem a regionalnymi węzłami chłonnymi. Występują także przerzuty odległe, typowo do wątroby, płuc, mózgu lub kości (Burgdorf i in. 2017; Jabłońska i Majewski 2010).

2.3 Czynniki ryzyka

Najważniejszym środowiskowym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka jest ekspozycja na promienie UV, które ma działanie genotoksyczne. Wykazano, że promieniowanie UV często prowadzi do mutacji DNA. Niepokojąca jest intensywna, okresowa ekspozycja na słońce, a szczególnie niebezpieczna jest historia oparzeń słonecznych w dzieciństwie. Z drugiej strony, przewlekłe, ciągle narażenie na promieniowanie UV jest bardziej związane z rogowaceniem słonecznym i nieczerniakowymi nowotworami skóry (Rastrelli i in. 2014).

Innym czynnikiem ryzyka jest wywiad rodzinny, ponieważ historia czerniaka w rodzinie jest czynnikiem ryzyka choroby. Niektórzy pacjenci z predyspozycją genetyczną chorują na czerniaka w młodszy wieku (poniżej 40 lat), częściej występują także u nich mnogie czerniaki czy znamiona dysplastyczne. Także u pacjentów z rodzinnymi zespołami nowotworowymi takimi jak Li-Fraumeni

czy zespół Lyncha II częściej występują zachorowania na czerniaka (Markovic i in. 2007). Istotnym czynnikiem ryzyka jest także czerniak występujący poprzednio u pacjenta (Jabłońska i Majewski 2010).

Zastanawiając się nad czynnikami ryzyka rozwoju czerniaka warto zwrócić uwagę na fototyp skóry. Jest to schemat klasyfikacji koloru ludzkiej skóry. Został stworzony przez Thomasa Fitzpatricka i wyróżnia 6 fototypów skóry w zależności od cech fenotypowych i reakcji na światło słoneczne (Fitzpatrick 1988). Najbardziej narażeni na wystąpienie czerniaka są pacjenci z niskimi fototypami, które charakteryzują się jasną skórą, jasnymi oczami, licznymi piegami oraz wysoką wrażliwością na słońce. Tacy pacjenci mogą także częściej rozwinąć czerniaki amelanocytowe, wrodzone znamiona i dużą liczbę znamion barwnikowych (Jabłońska i Majewski 2010).

2.4 Diagnostyka

Wczesne wykrycie czerniaka istotnie poprawia rokowanie i obniża śmiertelność. Można go wykryć za pomocą metod nieinwazyjnych, najbardziej uznaną i najpowszechniejszą metodą jest badanie dermatoskopowe. Często w ocenie zmian klinicznych wykorzystuje się metodę ABCDE, gdzie:

- A - oznacza asymetrię,
- B - brzegi, która mówi nam, że podejrzane są zmiany z nierównymi, poszarpanymi brzegami,
- C - kolor, a najgroźniejsze są zmiany posiadające liczne kolory,
- D - średnicę, niebezpieczne są zmiany o średnicy powyżej 6mm,
- E - oznacza ewolucję zmiany. Niebezpieczne są znamiona, które w ostatnim czasie urosły, zmieniły swój kształt lub pojawił się świąd (Rastrelli i in. 2014).

Podczas badania znamion skórnych niezbędne jest obejrzenie całego pacjenta i dokładna ocena wszystkich zmian. U pacjentów z licznymi znamionami barwnikowymi poszukujemy takiej, która różni się morfologicznie od pozostałych. Jest to nazywane “objawem brzydkiego kaczątka” (Burgdorf i in. 2017). Większość czerniaków powstaje *de novo*, jednak u osób z dużą liczbą znamion (powyżej 50), dochodzi do 5-krotnego wzrostu ryzyka rozwoju czerniaka niż u osób, które posiadają mniej niż 10 znamion. Dlatego tak ważne jest regularne badanie wszystkich zmian skórnych (Burgdorf i in. 2017).

Po dokładnej ocenie zmian skórnych lekarz podejmuje decyzję o usunięciu (w postaci biopsji wycinającej) podejrzanych znamion i ich następną ocenę histopatologiczną, co jest uważane za złoty standard diagnostyki czerniaka. Dodatkowo rozpoznanie histopatologiczne należy uzupełnić o badanie przy użyciu przeciwciał monoklonalnych S100, które co prawda są zawsze dodatnie w czerniaku, ale nie są dla niego swoiste oraz HMB45 (Burgdorf i in. 2017; Jabłońska i Majewski 2010).

Dzięki dermatoskopii i biopsji wycinającej możliwe jest odróżnienie czerniaka od innych zmian skórnych. W diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę przede wszystkim ziarniniaka naczyniowego, brodawkę łojotokową, raka podstawnokomórkowego barwnikowego i znamie barwnikowe (Jabłońska i Majewski 2010).

Do oceny przebiegu i rokowania niezbędne jest zastosowanie skali Breslowa, skali Clarka oraz klasyfikacji TNM. Skala Breslowa umożliwia określenie nacieku guza mierzonego od warstwy ziarnistej naskórka aż do najgłębszych warstw nowotworu. Rzadziej stosowana jest skala Clarka, która dzieli zmiany na pięć stopni. Stopień I uwzględnia zmiany zlokalizowane w naskórku, w stopniu II komórki guza znajdują się w warstwie brodawkowatej skóry, w III wypełniają tę warstwę, stopień IV oznacza, że komórki nowotworowe występują w warstwie siateczkowatej, a V, że dochodzą aż do tkanki podskórnej (Burgdorf i in. 2017; Liu i Sheikh 2014). Klasyfikacja TNM bierze pod uwagę grubość zmiany, liczbę węzłów z przerzutami i lokalizację. T (*Tumor*) mówi o grubości guza a także o obecności owrzodzenia. N (*Nodules*) określa ilość zajętych węzłów chłonnych oraz obecność przerzutów *in-transit*, a M (*Metastases*) mówi o występowaniu przerzutów odległych (Gershenwald i in. 2010). Na podstawie tych klasyfikacji stworzono stopnie zaawansowania postaci skórnej czerniaka. Stadia, gdzie najczęściej jest wykorzystywane leczenie systemowe i immunoterapia to III i IV, czyli takie zmiany, gdzie są zajęte węzły chłonne lub występują przerzuty odległe (Burgdorf i in. 2017).

3. Przegląd literatury

3.1 Patogeneza i wybrane zespoły genetyczne

W terapii systemowej czerniaka duże znaczenie ma genetyka i terapia celowana. Najczęstszą formą czerniaka są formy sporadyczne, ale znane są też formy dziedziczne (Gil i in. 2021). Rodzinne występowania czerniaków to ok. 10%. W rozwoju czerniaka rozpoznano wiele ścieżek kontroli komórkowej, których zmiany mogą doprowadzić do powstania czerniaka. Są to między innymi: szlak kinaz MAP (*mitogen-activated protein kinases*), geny BRAF, NRAS, CDKN2A (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) (Burgdorf i in. 2017).

W 40% czerniaków występujących rodzinnie obecna jest delecja w *locus* INK4a/ATF na chromosomie 9p21. Jednak zmiany w obrębie *locus* 9p21 występują też w 50% przypadków czerniaków występujących sporadycznie. Mutacja w *locus* powoduje powstanie inhibitora cyklinozależnej kinazy, co w następstwie inaktywuje białko pRb, które jest ważnym punktem kontroli w cyklu komórkowym (Burgdorf i in. 2017).

Mutacja genu BRAF (V600E) występuje w 40-60% czerniaków. Gen BRAF znajduje się na chromosomie 7 w *locus* 7q34 (Gil i in. 2021). W tym genie kodowane są białka w ścieżce kinazy MAP (Teixido i in. 2021; Yang i in. 2020). Prowadzi to do nadaktywności szlaku RAS/RAF/MEK/ERK, który stymuluje cykl komórkowy (Burgdorf i in. 2017; Rutkowski i in. 2017).

Mutacje w genie NRAS występują w 25-30% czerniaków. Gen NRAS znajduje się w obrębie chromosomu 1 w *locus* 1p13.2. Koduje GTPazę, która odpowiada za hydrolizę GTP do GDP. Bierze ona udział w przekazywaniu sygnału w ścieżkach MAPK oraz PI3K/AKT. Ścieżka PI3K/AKT reguluje wzrost i proliferację komórek (Yang i in. 2020). W ścieżce PI3K dochodzi do aktywacji kinazy PI3, która fosforyluje fosfolipid PIP2 do PIP3, co kończy się zablokowaniem apoptozy (Burgdorf i in. 2017). Apoptoza to proces, w którym dochodzi do zniszczenia, w sposób kontrolowany, własnych komórek organizmu.

3.2 Leczenie celowane czerniaka wybranymi lekami

Kluczowym postępowaniem w leczeniu czerniaka jest zabieg chirurgiczny, podczas którego wycina się guz pierwotny wraz z odpowiednim marginesem. Często należy również wykonać biopsję węzła wartowniczego, a w przypadku wykrycia przerzutów w węzłach chłonnych przeprowadza się limfadenektomię. W zaawansowanych przypadkach czerniaka, po wykonaniu resekcji, należy zastosować terapię systemową uzupełniającą (III i IV stopień zaawansowania (Burgdorf i in. 2017; Gil i in. 2021).

Immunoterapia może być skierowana na układ immunologiczny PD-1 (*programmed death receptor 1*). Receptor PD-1 jest obecny na limfocytach T i łączy się z ligandem PD-L1 (*programmed death cell ligand 1*) i PD-L2 (*programmed death cell ligand 2*), które znajdują się na wielu komórkach organizmu. Blokuje się w taki sposób reakcje autoimmunologiczne, poprzez hamowanie apoptozy. Zablokowanie receptora PD-1 powoduje, że nowotwór staje się bardziej wrażliwy na układ immunologiczny. Lekiem działającym w ten sposób jest między innymi niwolumab (Gil i in. 2021; Yang i in. 2020; Skórzewska i in. 2011).

3.3 Niwolumab

Wskazaniami do stosowania niwolumabu jest zaawansowana postać czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego u dorosłych oraz leczenie uzupełniające czerniaka, po jego całkowitej resekcji. Inne nowotwory wrażliwe na działanie niwolumabu to między innymi: niedrobnokomórkowy rak płuca, złośliwy międzybłoniak opłucnej, rak nerkowokomórkowy, chłoniak Hodgkina oraz rak urotelialny.

Kwalifikacja do leczenia opiera się na podstawie ekspresji ligandu PD-L1 w tkance nowotworowej. W leczeniu czerniaka niwolumab podaje się zazwyczaj w skojarzeniu z ipilimumabem dożylnie w dawce 3mg/kg mc. co 3 tygodnie w czterech dawkach. W kolejnej fazie leczenia stosuje się monoterapię niwolumabem w dawce 240mg co 2 tygodnie lub 480mg co 4 tygodnie.

Leczenie niwolumabem jest na ogół dobrze tolerowane, jednak występują także działania niepożądane. Najczęstsze działania niepożądane (>10%), które mogą wystąpić podczas terapii to:

zmęczenie, zmniejszony apetyt, biegunka, nudności, kaszel, duszność, zaparcia, wymioty, wysypka, gorączka i ból głowy. Występować mogą także działania niepożądane o potencjalnej przyczynie immunologicznej. Występowały one najczęściej w kategoriach skóry, przewodu pokarmowego, wątroby i układu endokrynnego (niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy, cukrzyca). W porównaniu działania niwolumabu do dekarbazyny wykazano, że mediana całkowitego przeżycia wyniosła 37,2 miesiąca dla niwolumabu w porównaniu z 11,2 miesiąca dla dekarbazyny, a wskaźniki całkowitego przeżycia po roku i 2 latach wyniosły odpowiednio 73% i 58% dla pacjentów leczonych niwolumabem (Teixido i in. 2021; OPDIVO 2022).

Celem terapii uzupełniającej może być antygen CTLA4 (*cytotoxic T cell antigen 4*), obecny na powierzchni aktywowanych limfocytów T. Przeciwciała anti-CTLA4 spowodują wyhamowanie reakcji immunologicznej, poprzez zablokowanie ligandów CD80 i CD86, obecnych na limfocytach, ponieważ wykazują większe powinowactwo do tych ligandów od CD28. Limfocyty nie tracą wtedy możliwości do zwalczania komórek nowotworowych (Gil i in. 2021; Skórzewska i in. 2011). Lekiem działającym w ten sposób jest między innymi ipilimumab.

3.4 Ipilimumab

Wskazaniem do stosowania ipilimumabu jest leczenie zaawansowanego czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych. Schemat indukcji leczenia ipilimumabem to dawka 3mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie (ogółem cztery dawki).

Działania niepożądane mogą obejmować przewód pokarmowy, skórę, gospodarkę hormonalną lub wątrobę. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) podczas leczenia ipilimumabem zaliczamy biegunkę lub zapalenie okrężnicy oraz wysypkę i świąd. Inne działania niepożądane to między innymi niedokrwistość, limfopenia, splątanie, duszność, kaszel, bóle mięśni i stawów. Endokrynopatie związane z leczeniem ipilimumabem są rzadkie, lecz obejmują one poważne zdarzenia niepożądane, takie jak zapalenie przysadki, które mogą wymagać długotrwałej terapii. Działania niepożądane ipilimumabu są najczęściej leczone za pomocą ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów.

W badaniach wykazano, że mediana całkowitego przeżycia podczas leczenia ipilimumabem wyniosła 10 miesięcy, a wskaźniki całkowitego przeżycia po roku i 2 latach wyniosły odpowiednio 46% i 24% dla pacjentów leczonych ipilimumabem (YERVOY 2022).

U pacjentów z czerniakiem, u których wykryto mutacje BRAF V600 w guzie nowotworowym, są dostępne metody leczenia oparte na między innymi dabrafenibie, trametynibie i wemurafenibie. Leki te stosuje się najczęściej w skojarzeniu. Zastosowanie tych leków powinno być poprzedzone potwierdzeniem obecności mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanych do tego testów.

3.5 Wemurafenib

Wemurafenib jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów chorych z czerniakiem nieresekcyjnym lub z przerzutami. Dawkowanie wemurafenibu wynosi 960 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy prowadzić do momentu progresji nowotworu lub w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Wemurafenib jest dość dobrze tolerowany. Najczęstsze działania niepożądane to bóle stawów (60%) i zmęczenie (~35%-50%). Często działania niepożądane inhibitorów BRAF są dermatologiczne. Rak kolczystokomórkowy (SCC) występuje u dużego odsetka (20-25%) wszystkich leczonych pacjentów i zwykle rozwija się w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Czynniki predysponującymi są zaawansowany wiek (≥ 65 lat) i przewlekła ekspozycja na słońce. Zmiany te wymagają jedynie prostego wycięcia i nie uzasadniają żadnych redukcji dawki ani przerw. U pacjentów leczonych wemurafenibem dochodzi także do nadwrażliwości na światło, można jej jednak uniknąć, stosując blokadę skóry i unikanie słońca. Inne działania toksyczne obejmują łysienie, świąd, wykwity trądzikopodobne, suchość skóry lub przebarwienia. Większość z nich jest leczona zachowawczo i nie wymaga redukcji ani przerywania dawkowania. U wszystkich pacjentów leczonych wemurafenibem obowiązkowe są regularne kontrole dermatologiczne (Zelboraf 2022).

3.6 Dabrafenib

Dabrafenib jest wskazany u dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami oraz w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji. Dabrafenib można zastosować także w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Dawkowanie dabrafenibu wynosi 150mg dwa razy na dobę. Prowadzenia terapii trwa do czasu, aż pacjent przestanie odnosić korzyści z leczenia lub w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. W leczeniu adjuwantowym czerniaka czas ten wynosi 12 miesięcy. Do najczęstszych działań niepożądanych (>20%) podczas leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem należą takie objawy jak gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie i wysypka. Inne działania niepożądane wynikające ze stosowania dabrafenibu wraz z trametynibem to obejmują powstanie brodawczaka i raka kolczystokomórkowego. U pacjentów dochodzi także do zmniejszenia apetytu, kaszlu, hiperkeratozy, łysienia, suchości skóry, świądu, zapalenia części nosogardzieli, zaburzeń widzenia czy zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (Tafinlar 2022).

3.7 Trametynib

Trametynib jest wskazany u dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami oraz w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji. Trametynib można zastosować także w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Dawkowanie trametynibu wynosi 2 mg raz na dobę. Prowadzenia terapii trwa do czasu, aż pacjent przestanie odnosić korzyści z leczenia lub w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. W leczeniu adjuwantowym czerniaka czas ten wynosi 12 miesięcy. Działania niepożądane leczenia trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zostały opisane powyżej.

W badaniach wykazano, że mediana całkowitego przeżycia podczas leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wyniosła 25,1 miesięcy, a wskaźniki całkowitego przeżycia po roku i 2 latach wyniosły odpowiednio 74% i 52% dla pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem (Mekinist 2022).

4. Podsumowanie i wnioski

Dzięki odkryciom molekularnym i genetycznym istotną rolę w leczeniu zaawansowanych postaci oraz przerzutów czerniaka stanowi uzupełniająca terapia systemowa. Umożliwiono wprowadzenie terapii, która jest personalizowana dla konkretnych pacjentów. Pacjentom z mutacją genu BRAF można zaoferować takie leki jak dabrafenib czy trametynib. U pacjentów bez mutacji w genie BRAF można zastosować leki będące inhibitorami receptora PD-1, na przykład niwolumab. Leki te spowodowały znaczne poprawienie wyników terapii czerniaka, dlatego należy poszukiwać kolejnych punktów uchwytu dla terapii systemowej czerniaka oraz biomarkerów dla innych nowotworów, dzięki możliwościom technik molekularnych.

5. Literatura

- Amaria RN, Menzies AM, Burton EM (2019) Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *Lancet Oncology* 20(7): 378-389.
- Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH et al. (2017) Czerniak. *Braun-Falco Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej: 1442-1459.
- Fitzpatrick TB (1988) The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 124(6): 869-871.
- Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM et al. (2010) 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma... and beyond. *Ann Surg Oncol* 17(6): 1475-1477.
- Gil J, Łaczmńska I, Sasiadek MM et al. (2021) Personalised medical management of patients with melanoma. *Nowotwory. Journal of Oncology* 71: 169-175, 251-254.
- Jabłońska S, Majewski S (2010) Czerniak złośliwy. *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL: 410-414.

- Liu Y, Sheikh MS (2014) Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Mol Cell Pharmacol* 6(3): 228.
- Markovic SN, Erickson LA, Rao RD et al. (2007) Malignant melanoma in the 21st century, part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clinic proceedings* 82(3): 364-380.
- Mekinist (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- OPDIVO (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR et al. (2014) Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 28(6): 1005-1011.
- Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. (2017) Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract* 13: 241–258.
- Skórzewska M, Stępak E, Polkowski WP (2011) Stan obecny oraz perspektywy leczenia czerniaka uogólnionego. *Nowotwory. Journal of Oncology* 61(4): 367.
- Sosman JA (2022) Systemic treatment of metastatic melanoma lacking a BRAF mutation. *UpToDate*
- Tafinlar (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF (2005) Cutaneous melanoma. *Lancet* 365(9460): 697-701.
- Wojciechowska U, Didkowska J (2022) Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy.
- Yang K, Oak ASW, Slominski RM et al. (2020) Current Molecular Markers of Melanoma and Treatment Targets. *International Journal of Molecular Sciences* 21(10): 3535.
- YERVOY (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Zelboraf (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego.

14. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne przeterminowanych kosmetyków

Microbiological contamination of expired cosmetics

Sobczyńska Zuzanna⁽¹⁾, Adamek Ewa⁽²⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej na Wydziale Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

⁽²⁾Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr. hab. n. farm. Ewa Adamek

Sobczyńska Zuzanna: zuzsob2002@gmail.com

Słowa kluczowe: drobnoustroje, infekcje, reakcje alergiczne, skóra, kosmetyki

Streszczenie

Dla każdego konsumenta, istotną informacją powinien być termin ważności kosmetyku. Użytkownicy produktów kosmetycznych – przynajmniej teoretycznie - zdają sobie sprawę z zagrożeń jakie może spowodować korzystanie z tego typu przeterminowanych wyrobów. Substancje wytworzone w przeterminowanych lub niewłaściwie przechowywanych kosmetykach mogą mieć negatywne skutki dla zdrowia. Tego typu produkty mogą również zostać skażone mikrobiologicznie (tzw. zakażenia wtórne) w trakcie użytkowania a głównym źródłem powstania tego zanieczyszczenia jest jego użytkownik. Wyniki badań ankietowych wskazują, że wielu z nich stale używa kosmetyków po upływie daty ważności. Niniejsza monografia przedstawia wyniki badań na temat skażenia mikrobiologicznego kosmetyków w powiązaniu z ryzykiem wystąpieniem możliwych infekcji skórnych i/lub reakcji alergicznych. Praca ma charakter poglądowy, wykorzystano w niej literaturę dostępną w bazach internetowych.

1. Wstęp

Spośród 500 milionów konsumentów w Europie, ogromna większość codziennie używa kosmetyków i produktów do pielęgnacji ciała, aby chronić swoje zdrowie, poprawiać samopoczucie i zwiększać poczucie własnej wartości. Kosmetyki, począwszy od antyperspirantów, substancji zapachowych, produktów do makijażu i szamponów, po mydła, filtry przeciwsłoneczne i pasty do zębów, odgrywają istotną rolę na każdym etapie naszego życia oraz przynoszą ważne korzyści funkcjonalne i emocjonalne.

W latach 1998-2010 światowa sprzedaż produktów kosmetycznych (kosmetyki i produkty do higieny osobistej) wzrosła o ponad 120%, ze 166,1 do 382,3 mld USD. Europejski rynek kosmetyków i środków higieny osobistej, wyceniany w 2020 r. w cenie sprzedaży detalicznej na 76,7 mld euro, jest największym rynkiem produktów kosmetycznych na świecie. Do największych rynków kosmetyków i środków higieny osobistej w Europie należą Niemcy, Francja, Wielka Brytania, Włochy, Hiszpania i Polska. W pierwszej dekadzie XXI wieku struktura sprzedaży produktów kosmetycznych uległa dość istotnym zmianom. W 1998 roku największym segmentem była pielęgnacja włosów natomiast obecnie, największy udział w sprzedaży mają produkty do pielęgnacji skóry i kosmetyki (każdy po ponad 21 mld euro), produkty do pielęgnacji włosów (ponad 14 mld euro) i zapachy/perfумы (10,5 mld euro) (<https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/>). W procesie sprzedaży ważną rolę odgrywa reklama, która wpływa na postawy i zachowania konsumentów. W ostatnich latach, oprócz reklam telewizyjnych i radiowych coraz większy wpływ na decyzje związane z zakupem produktów odgrywa Internet. Łatwość dokonywania zakupów „w sieci”, bez konieczności wychodzenia z domu skutkuje nadmiernym kupowaniem często niepotrzebnych produktów. W przypadku kosmetyków często dochodzi do ich gromadzenia i stosowania po terminie ważności. (International Journal of Cosmetic Science, 2013, 35, 375–380)

2. Prawo dotyczące bezpieczeństwa stosowania kosmetyków

Zgodnie z rozporządzeniem Unii Europejskiej (UE) z 2009r, kosmetyki muszą być wytwarzane zgodnie z wysokimi standardami, aby zapewnić bezpieczeństwo użytkownikom. W tym

celu przeprowadza się badania mające na celu ocenę właściwości fizycznych i chemicznych, stabilności produktu oraz profilu mikrobiologicznego i toksykologicznego. (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009r). Z kolei, prawodawstwo USA stanowi, że kosmetyki nie muszą być całkowicie wolne od mikroorganizmów, ale zanieczyszczenia mikrobiologiczne nie mogą stanowić zagrożenia dla zdrowia (FDA 2018). Zgodnie z wytycznymi UE, kosmetyki nakładane w okolicę oczu powinny mieć całkowitą liczbę żywych mikroorganizmów tlenowych nie wyższą niż 10^2 CFU ml⁻¹ (Colony Forming Units – jednostki tworzące kolonie). W innych kosmetykach, całkowita liczba żywych mikroorganizmów tlenowych może być wyższa niż 10^3 CFU ml⁻¹. Mikroorganizmy chorobotwórcze, takie jak *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans* nie mogą być obecne w 1 ml kosmetyku nałożonego w okolicę oczu lub w 0,1 ml innych produktów. Z kolei, występowanie w produktach kosmetycznych *Escherichia coli* i innych *Enterobacteriaceae* jest niedopuszczalne (SCCP 2016). Terminy ważności produktów kosmetycznych są podyktowane długością czasu, przez jaki środki konserwujące zawarte w produkcie są aktywne wobec mikroorganizmów. Data ważności jest nadrukowana na opakowaniu i przedstawiona w postaci symbolu przypominającego otwarte naczynie z umieszczonym pośrodku symbolem 3M, 6M, 12M, 18M, 24M lub 36M. Odpowiada on liczbie miesięcy, w jakich produkt powinien być zużyty (Bashir i in. 2019). W rozporządzeniu UE z 2009r występuje również określenie „data minimalnej trwałości” określające datę, do której odpowiednio przechowywany produkt zachowuje swoje właściwości. Zapis dotyczący oznakowania kosmetyków znajduje się w ustawie RP o produktach kosmetycznych z 2018r. Zgodnie z nią „Produkty kosmetyczne wprowadza się do obrotu i udostępnia się na rynku do upływu daty minimalnej trwałości”. Ponadto, „Kto wprowadza do obrotu lub udostępnia na rynku produkt kosmetyczny bez spełnienia wymogów w zakresie oznakowania (...) podlega karze pieniężnej w wysokości do 70 000 zł.” Wymieniona ustawa z 2018 r. informuje, że „Kto wprowadza do obrotu lub udostępnia na rynku produkt kosmetyczny po upływie daty minimalnej trwałości, podlega karze pieniężnej w wysokości do 50 000 zł.” (Art. 5 rozdz. 2 ustawy z dnia 4 października 2018r. o produktach kosmetycznych) Jak widać kary za wprowadzenie do sprzedaży przeterminowanych kosmetyków są wysokie co oznacza, że tego typu produkty nie są obojętne dla zdrowia użytkowników.

3. Przegląd literatury

Substancje wytworzone w przeterminowanych lub niewłaściwie przechowywanych kosmetykach mogą mieć negatywne skutki dla zdrowia. Najczęściej, użytkownicy przechowują produkty kosmetyczne w temperaturze pokojowej, lecz często nie zwracają uwagi na to aby pojemniki przechowywane w łazienkach szczelnie zamykać. Nadmierna wilgoć negatywnie wpływa na trwałość związków podatnych na hydrolizę, w tym estrów. Produktami tej reakcji są kwasy i alkohole, które mogą podlegać kolejnym procesom m.in. utlenianiu. Efektem tego może być powstanie szkodliwych pochodnych. Wilgoć sprzyja również namnażaniu mikroorganizmów w kosmetyku. Dlatego produkt kosmetyczny przechowywany w suchym i chłodnym pomieszczeniu dłużej utrzymuje swoją przydatność do użycia (Obrębska i in. 2008). Na podatność kosmetyku na zakażenie mikrobiologiczne wpływa również rodzaj i wielkość opakowania. Duże opakowania są niepraktyczne w przypadku tych kosmetyków, które są rzadko używane i mają krótkie terminy przydatności. W przypadku produktów umieszczonych w słoiczkach z odkręcanym wieczkiem oraz często używanych saszetkach, ryzyko zakażenia mikrobiologicznego jest wysokie. Przeciwnie, produkty umieszczone w opakowaniach wyposażonych w pompki, rozpylacze wykazują mniejsze ryzyko bezpośredniego kontaktu z powietrzem i tym samym są mniej podatne na tego typu zanieczyszczenia. Badania, m.in. Okeke i Lamikanra (2001) oraz Campana i współautorów (2006) potwierdzają, że najbardziej narażone na skażenie mikrobiologiczne są preparaty zawierające w składzie wysoki procent wody (czyli typu woda/olej). W tego typu produktach, zanieczyszczenie mikroorganizmami wynosi zwykle od $1 \cdot 10^2$ do $3 \cdot 10^4$ CFU ml⁻¹. W kosmetykach w postaci emulsji olej/woda, omawiane zanieczyszczenia występują rzadziej.

Ze względu na fakt, że kosmetyki są narażone na zanieczyszczenie drobnoustrojami w trakcie użytkowania, zawierają w swym składzie odpowiednie substancje konserwujące. Dotyczy to tych zwłaszcza wyrobów kosmetycznych, które zalicza się do grupy tzw. wysokiego ryzyka

zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Obejmuje ona produkty naturalne i preparaty o dużej zawartości wody (np. mleczka kosmetyczne, toniki do twarzy, kremy) czyli wyroby, których właściwości sprzyjają możliwości zakażenia. Działanie konserwantów polega na denaturacji białka mikroorganizmów lub dezaktywacji ich układów enzymatycznych. Tego typu substancje mogą jednak wywoływać wśród użytkowników uczulenia i związane z nimi reakcje alergiczne. Najczęstszą jest alergiczny wyprysk kontaktowy (*allergic contact dermatitis*, ACD), rzadziej występuje pokrzywka kontaktowa i reakcje fotoalergiczne (Bojarowicz i wsp. 2008).

Konsumenci często zapominają lub nie mają świadomości, że produkty kosmetyczne w trakcie ich użytkowania zostają zanieczyszczone drobnoustrojami (tzw. zakażenia wtórne) a głównym źródłem powstania tego zanieczyszczenia jest jego użytkownik. Dotyczy to zarówno bezpośredniego przeniesienia obecnych na skórze mikroorganizmów do kosmetyku jak i wprowadzenia ich na drodze pośredniej, wskutek niewłaściwego użytkowania i przechowywania produktu. Efektem tego jest szereg konsekwencji. Po pierwsze, oddziaływanie mikroorganizmów ze składnikami kosmetyku może spowodować zmianę jego koloru, zapachu, konsystencji i odczynu pH. Ponadto, produkt kosmetyczny zanieczyszczony drobnoustrojami może utracić swoje właściwości (dotyczy to głównie dermokosmetyków). Jednak najważniejszym jest fakt, że tego typu produkty mogą wywoływać stany zapalne, reakcje alergiczne oraz infekcje, a więc mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia. Na skórze ludzkiej, w jej zagłębieniach, w okolicach gruczołów potowych i łojowych najczęściej bytują mikroorganizmy zaliczane do gronkowców Gram-dodatnich (*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus* spp.), pałeczek Gram-dodatnich (*Propionibacteriaceae* w tym *Cutibacterium acnes*) i Gram-ujemnych (*P. aeruginosa*, *E. coli*) a także grzyby (*C. albicans*, *Aspergillus niger*, *A. fumigatus* i *Penicillium* spp.) (Muszyński 2010). Spośród nich najbardziej niebezpieczny dla zdrowia człowieka jest gronkowiec złocisty (*S. aureus*). Są to bakterie o krótkim okresie inkubacji (około 2h), wytwarzające m.in. eksfoliatynę, czyli enzym powodujący łuszczenie się warstwy ziarnistej naskórka. Zakażenie skóry wywołane jego działaniem prowadzi do wystąpienia, m.in. ropni, liszaja pęcherzykowego, wysypki rumieniowej, zapalenia mieszków włosowego czy tzw. zespołu oparzonej skóry noworodków, który przejawia się w postaci rozległych pęcherzy i złuszczenia naskórka. Gronkowiec złocisty jest wykrywany w kremach i balsamach do ciała. Jego obecność w produktach kosmetycznych wskazuje, że skażenie miało miejsce w trakcie użytkowania kosmetyku.

W mydłach, szamponach i płynach do kąpieli wykrywano także inne gronkowce, m.in. *S. epidermidis* i *Staphylococcus warneri*. Pierwszy z wymienionych jest bakterią wchodzącą w skład naturalnej flory bakteryjnej i nie jest groźny, w przypadku osób zdrowych (wydziela proteazę niszczącą biofilm *S. aureus*) Jednak zakażenie skóry przez *S. epidermidis* może wywoływać m.in. zapalenie mieszków włosowych, figówkę gronkowca, ropnie mnogie a także liszajec pęcherzowy, zapalenie pęcherzowe i łuszczenie skóry. Z kolei, w momencie obniżenia odporności, np. po ciężkiej infekcji, po zabiegu inwazyjnym, po chemioterapii, zakażenie *S. epidermidis* może wywołać szereg powikłań (ból w miejscu zakażenia gronkowcem, owrzodzenia) i być czynnikiem ryzyka wielu chorób. W przypadku gdy bakterie dostają się do krwiobiegu, dochodzi do uogólnionego zakażenia, tzw. bakteriemii gronkowcowej (Ederveen i in. 2020).

Rodzina *Propionibacteriaceae* obejmuje gatunki odpowiedzialne za występowanie wykwitów trądzikowych, m.in. *C. acnes* (dawniej *Propionibacterium acnes*). Pałeczka ropy błękitnej (*P. aeruginosa*) należąca do drobnoustrojów oportunistycznych, wywołuje choroby w sprzyjających warunkach (np. związanych z osłabieniem odporności), rzadziej u osób zdrowych. Szczególnie łatwo namnaża się w środowisku wilgotnym. U osób, które mają często wilgotne ręce, np. z racji wykonywanej pracy spotyka się zakażenie okołopaznokciowe, tzw. „zespół zielonych paznokci”. W przypadku ran zakażonych *P. aeruginosa* występuje charakterystyczna niebieskozielona wydzielina. Pałeczka ropy błękitnej jest również czynnikiem etiologicznym zapalenia mieszków włosowych u osób korzystających z basenów oraz jacuzzi oraz zakażeń ran poparzeniowych. Grzyby, które wywołują choroby skóry, można podzielić na dermatofity, oraz pleśniowce.

U osób z obniżoną odpornością, obserwuje się częste zakażenia zwłaszcza grzybami drożdżopodobnymi (*Candida* sp. i *Malassezia* sp.). W normalnych okolicznościach są one komensalami jamy ustnej, przewodu pokarmowego i pochwy. Najczęściej izolowanym drożdżakiem

chorobotwórczym, wywołującym zmiany na skórze i błonach śluzowych jest *Candida albicans*, rzadziej *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondi* czy *C. brumpti*. Drożdżakowe zapalenie skóry może wystąpić pod postacią drożdżycy wyprzeniowej fałdów skórnych (najczęściej w fałdach pachwinowych, podsutkowych oraz w fałdach na brzuchu, szczególnie u osób otyłych), drożdżycy mieszków włosowych czy drożdżycy paznokci i wałów paznokciowych. Zakażenia grzybami pleśniowymi dotyczą najczęściej paznokci, rzadziej skóry choć u osób z obniżoną odpornością mogą powodować wystąpienie ciężkich grzybic układowych. Ich przyczyną jest obecność grzybów z rodzaju *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Chrysosporium*, *Chaetomium*, *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizopus* oraz gatunek *Scopulariopsis brevicaulis*, wywołujący akauliozę paznokci lub skóry. Wymienione grzyby zwykle atakują tkanki zmienione chorobowo, w miejscach owrzodzeń, nadżerek, oparzeń lub maceracji.

W licznych badaniach kosmetyków po upływie terminu ważności, nie stwierdza się ich zmian fizykochemicznych (np. zmiana koloru, zapachu, zmiana konsystencji, pojawienie się osadu lub separacji faz), które mogły wskazywać na zanieczyszczenie mikrobiologiczne (Abu-Shaqra i Al-Groom 2012; Mwambete i Simon 2010). Konsumenci mogą nie wiązać występowania niepożądanych efektów na skórze ze stosowaniem przeterminowanych, zanieczyszczonych mikrobiologicznie kosmetyków kolorowych tzw. „kolorówki”. Wśród tej grupy, produktami narażonymi na obecność mikroorganizmów są szminki, pomadki oraz tusze do rzęs. Usta mają częsty kontakt z wilgocią, drobnoustrojami i śliną zawierającą bakterie z jamy ustnej. Użycie pomadki przez np. osobę dotkniętą opryszczką, a następnie przez osobę zdrową przyczyni się do zarażenia jej wirusem opryszczki. Na rzęsach naturalnie występują bakterie, które - przy używaniu tuszu – zostają wprowadzone do kosmetyku. Tusze do rzęs zawierają oprócz wosków pochodzenia roślinnego (np. wosk Carnauba lub wosk pszczeli) i olei nierafinowanych (np. olej rycynowy) wodę. Sprawia to, że są dodatkowo narażone na zakażenie mikrobiologiczne. Zdarza się, że użytkownicy próbują uratować zeschnięty tusz do rzęs dodając do niego śliny. W rezultacie wprowadzają do kosmetyku bakterie z jamy ustnej. Naniesienie „odświeżonej” w taki sposób maskary na delikatną okolicę oczu może spowodować dyskomfort w postaci ciągłego łzawienia, swędzenia, podrażnienia i opuchlizny oczu co może doprowadzić do infekcji oka. Zanieczyszczenie mascary *P. aeruginosa* czy pałeczką zapalenia płuc (*Klebsiella pneumoniae*) może doprowadzić do infekcji oka: zapalenia spojówek, owrzodzenia lub głębokiego zakażenia rogówki skutkującego zaburzeniem ostrości widzenia. Dlatego, aby uniknąć przenoszenia drobnoustrojów na inne osoby, nie należy pożyczać osobistych kosmetyków.

Informacje zawarte w literaturze na temat zanieczyszczenia mikrobiologicznego przeterminowanych kosmetyków znacznie różnią się pod względem rodzaju wykrytych, dominujących drobnoustrojów. Onurdağ i współautorzy (2010) stwierdzili, że zanieczyszczenie mikrobiologiczne dotyczy około 7% badanych kolorowych kosmetyków (szminek, cieni do powiek, podkładów i tuszów do rzęs). Kosmetyki były używane, jednak wciąż przed upływem daty ważności. Wykryto w nich drożdżaki z rodzaju *Candida*, *S. aureus* i *E.coli*, czyli mikroorganizmy zabronione w tego typu produktach. W badanych wyrobach nie było *Salmonella* spp. ani *P. aeruginosa*. Wyniki testu konserwującego wykazały, że aktywność substancji konserwujących wszystkich kosmetyków była niewystarczająca, wskutek czego możliwy był wzrost drobnoustrojów. Abu-Shaqra i Al-Groom (2012) stwierdzili obecność laseczek *Bacillus* spp., pałeczek niefermentujących *Pseudomonas* spp. i gronkowców koagulazo-ujemnych w próbkach 57 nieużywanych kosmetyków do pielęgnacji włosów i skóry. W żelach do stylizacji włosów oraz odżywkach do włosów występowały *S. aureus*, grzyby, gronkowce koagulazo-ujemne, *Enterobacter* spp., *Micrococcus* spp., *Pseudomonas* spp. oraz *Serratia* spp. Autorzy stwierdzili, że w około 30% próbek kremów do rąk i balsamów do ciała obecne były *Bacillus* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., gronkowce koagulazoujemnych i *Micrococcus* spp., w ilości $>10^4$ CFU g⁻¹. Dodatkowo, w przypadku 20% analizowanych próbek szamponów były obecne *Pseudomonas* spp. i *E. coli*. Test skuteczności środków konserwujących (przeprowadzony przy użyciu *P. aeruginosa* ATCC 9027) wykazał, że około 28% badanych wyrobów było nieodpowiednio zakonserwowanych. Abu Shaqra i współautor przypuszczają, że niska jakość mikrobiologiczna badanych preparatów wiąże się z albo problemami ich formułowania i/albo z niewłaściwą higieną wytwarzania. Badania próbek kremów i balsamów nawilżających skórę

używanych przez jedną osobę przeprowadzone przez Okeke i współautorów (2001) wykazały, że około 40% przebadanych wyrobów było zanieczyszczonych mikrobiologicznie a w 16% produktów, zanieczyszczenia drobnoustrojami przekraczały 10^3 CFU g^{-1} (lub CFU ml^{-1}). Giacomel i współautorzy (2013) przeanalizowali próbki przeterminowanych tuszów do rzęs pobranych od 44 studentów i stwierdzili, że *S. aureus* był obecny prawie w 80% badanych kosmetyków a *P. aeruginosa* w ponad 10%. Zanieczyszczenia próbek zarówno bakteriami jak i grzybami przekraczały 10^4 UFC/ml. Autorzy przeprowadzili także kwestionariusz na temat przeterminowanych kosmetyków, ich wspólnego użytkowania oraz możliwych powikłań, które są znane użytkownikom. Prawie 98% pytanym potwierdziło, że używało lub nadal używa produktów kosmetycznych po upływie daty ważności a spośród przeterminowanych kosmetyków najczęściej była używana maskara.

Najmniejsze ryzyko niesie używanie przez konsumentów przeterminowanych kosmetyków sypkich, takich jak pudry, zasyпки, róże w kamieniu lub cienie do powiek. Tego typu produkty charakteryzują się słabszym i krótszym związaniem ze skórą, mniej intensywnym kolorem oraz osypywaniem się cieni, których drobinki wpadając do oczu mogą je podrażniać. W badaniach czystości mikrobiologicznej preparatów kosmetycznych zarówno przeterminowanych jak i nieprzeterminowanych, stosowanych przez osobę badającą przeprowadzonych przez Sadowską i Plewę-Tulaj (2016) potwierdzono obecność bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae*, gronkowców i grzybów drożdżopodobnych w 80% analizowanych wyrobów. Zaskakującym okazało się, że najbardziej zanieczyszczonym mikrobiologicznie kosmetykiem były cienie do powiek, choć – z drugiej strony - nie stwierdzono obecności drobnoustrojów w toniku do twarzy. Autorki przypuszczają, że tak wysokie zanieczyszczenie popularnych kosmetyków mikroorganizmami mogło być wynikiem, m.in. przekroczonego terminu ważności lub niewłaściwego działania środka konserwującego.

Skowron i współautorzy (Skowron i in. 2017) oceniali zanieczyszczenie mikrobiologiczne, w tym liczbę tlenowych bakterii mezofilnych oraz obecność

S. aureus, *P. aeruginosa* i *C. albicans* m.in. w kosmetykach przeterminowanych (próbki były podzielone na trzy grupy: używane przez jedną osobę, więcej osób oraz przeterminowane). Wymienione produkty były najbardziej skażone tlenowymi bakteriami mezofilnymi spośród wszystkich badanych próbek ($>10^6$ CFU g^{-1} w cieniu do powiek, emulsji do białka, rózu do policzków i podkładzie oraz $>10^7$ CFU g^{-1} w kremie do rąk). W prawie 10% próbek obecne były bakterie z rodzaju *Staphylococcus*. Najwyższe zanieczyszczenie tymi mikroorganizmami występowało w przeterminowanym rózu ($5,0 \cdot 10$ CFU g^{-1}), cieniach do powiek ($1,0 \cdot 10^2$ CFU g^{-1}) i szminkach. *P. aeruginosa* wykryto w płynie do higieny intymnej ($2,1 \cdot 10^2$ CFU ml^{-1}). Spośród grzybów, *Aspergillus* spp. i *Penicillium* spp. były obecne w odżywcze do włosów ($1,5 \cdot 10$ CFU ml^{-1}) oraz płynie do płukania ust i rózu do policzków. Nie stwierdzono zanieczyszczenia przeterminowanych preparatów kosmetycznych przez *C. albicans*.

Skażone mikrobiologicznie mogą być również produkty kosmetyczne, do których zalicza się gąbki do aplikowania kosmetyków i pędzle. Naz i współautorzy (2012) izolowali patogeny skóry w próbkach pobranych ze 100 sztuk przyborów używanych w salonach piękności. W każdej z nich (100%) stwierdził obecność *S. aureus*, w około 75% - *P. aeruginosa* oraz w ponad 50% - grzyby. Główną przyczyną tego zanieczyszczenia jest wielokrotne używanie przyborów, bez zachowania odpowiednich warunków higienicznych.

4. Podsumowanie

Przeterminowane kosmetyki praktycznie zawsze są zanieczyszczone drobnoustrojami. Korzystanie z tego typu wyrobów, zwłaszcza w przypadku istniejących na skórze zmian chorobowych (m.in. owrzodzeń, maceracji i nadżerek), niesie za sobą ryzyko infekcji. Zmiana wyglądu kosmetyku, jego konsystencji, rozwarstwienia czy zapachu, powinna skłonić do jego wyrzucenia nawet wówczas, gdy nie minęła data ważności. Zachowuj odpowiednią higienę przy korzystaniu z preparatów kosmetycznych (np. nakładanie ich szpatułką zamiast palcami) oraz

przechowując je w odpowiednich warunkach (suche miejsce) można zapobiec ich zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu.

5. Literatura

- Abu Shaqra QM, Al-Groom RM (2012) Microbiological quality of hair and skin care cosmetics manufactured in Jordan. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 69: 69-72.
- Bashir and Lambert P (2019) Microbiological study of used cosmetic products: highlighting possible impact on consumer health. *Journal of Applied Microbiology*. 128: 598—605.
- Bojarowicz H, Wojciechowska M, Gocki J (2008) Substancje konserwujące stosowane w kosmetykach oraz ich działania niepożądane. *Probl Hig Epidemiol*. 89(1): 30-33.
- Campana R, Scesa C, Patrone et al. (2006) Microbiological study of cosmetic products during their use by consumers: health risk and efficacy of preservative systems. *Lett Appl Microbiol* 43(3):301-306. *Cosmetics Europe, The Personal Care Association (2021) Cosmetics and personal care industry overview.*
<https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/>
- Ederveen THA, Smits JPH, Boekhorst J et al. (2020) Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol*. 47(10):1110-1118.
- Food and Drug Administration. (2018). Small Businesses & Homemade Cosmetics: Fact Sheet. www.fda.gov Shelf Life and Expiration Dating of Cosmetics.
- Giacomel CB, Dartora G, Dienfethaeler HS et al. (2013) Investigation on the use of expired make-up and microbiological contamination of mascaras. *International Journal of Cosmetic Science*. 35: 375– 380.
- isap.sejm.gov.pl, art. 5 rozdz. 2 ustawy z dnia 4 października 2018r. o produktach kosmetycznych, art. 36 rozdz. 5 ustawy z dnia 4 października 2018r. o produktach kosmetycznych.
- Lim AC and Freeman S (2003) Allergic contact dermatitis to an expired moisturizer. *Australasian Journal of Dermatology* vol. 44: 291–295.
- Muszyński Z (2010) Drobnoustroje skóry człowieka – wskazówki dla kosmetologów. *Homines Hominibus*. 6: 55-64.
- Mwambete KD, Simon A (2010) Microbiological quality and preservative capacity of commonly available cosmetics in Dar es Salaam. *East Cent Afr J Pharm Sci* 13: 3-11.
- Naz S, Iqtedar M, ul Ain Q et al. (2012) Incidence of human skin pathogens from cosmetic tools used in beauty salons in different areas of Lahore. *J Sci Res* 4(2): 523-527.
- Okeke I.N, Lamikanra A (2001) Bacteriological quality of skin-moisturizing creams and lotions distributed in a tropical developing country. *Journal of Applied Microbiology* 91: 922-928.
- Onurdağ FK, Özgen S, Abbasoğlu D (2010) Microbiological Investigation of Used Cosmetic Samples. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 30(1): 1-16.
- Obrębska K, Szczygła A, Matejczyk M (2008) Skażenia mikrobiologiczne surowców i produktów kosmetycznych. „*Postępy Mikrobiologii*”. 47: 1: 65-71.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dostępne na stronie https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/cosmetic_1223_2009_regulation_en.pdf
- Sadowska S, Plewa-Tułaż K (2016) Zanieczyszczenia mikrobiologiczne kosmetyków– badania wstępne. *Microbiological contamination of cosmetics – preliminary study*. 2 / 2016 / vol. 5.
- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCP) (2016) The SCCP Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation. *Scientific Committee on Consumer Safety*. Volume SCCS/1564/15.
- Skowron K, Jakubicz A, Budzyska A i in. (2017) Microbiological purity assessment of cosmetics used by one and several persons and cosmetics after their expiry date. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* 2017/68/2.

15. Poczucie samotności a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych pacjentów chorych przewlekle

The feeling of loneliness and adherence to therapeutic recommendations in chronically ill patients

Natalia Świątoniowska-Lonc⁽¹⁾, Kathie Sarzyńska⁽²⁾, Mariusz Chabowski⁽²⁾, Beata Jankowska-Polańska⁽¹⁾

⁽¹⁾ Ośrodek Badań i Innowacji, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ we Wrocławiu

⁽²⁾ Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Słowa kluczowe: samotność; wsparcie społeczne; adherence

Streszczenie

Problem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych rozpoznawany jest powszechnie. Dotychczas określono wiele różnych czynników związanych z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych. Ostatnie dowody sugerują, że samotność, izolacja społeczna oraz odczuwane wsparcie społeczne mają związek z adherence pacjentów chorych przewlekle. Ze względu na brak jednoznacznego stanowiska badaczy dotyczącego związku samotności z adherence, przeprowadziliśmy elektroniczne wyszukiwanie w PubMed, MEDLINE, Academic Search Ultimate, CINAHL Complete, Edition and Health Source: Nursing/Academic Edition używając słów kluczowych „loneliness”, „social isolation”, „adherence”, „compliance” uzyskując 389 wyników. Po zawężeniu wyszukiwań oraz przeszukaniu przypisów zakwalifikowano 8 badań, w których dokonano oceny wpływu poczucia samotności, izolacji społecznej, wsparcia społecznego na poziom adherence pacjentów chorych przewlekle. 7 badań potwierdziło związek poczucia samotności z poziomem adherence badanych pacjentów niezależnie od choroby przewlekłej, natomiast w jednym badaniu związek ten okazał się nieistotny. Analizowane prace wykazały negatywny wpływ odczuwanego poczucia samotności i izolacji na występowanie objawów depresji, częstość hospitalizacji kardiologicznych, ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowego, czas przeżycia wolnego od zdarzeń sercowych, poziom samoopieki i adherence.

1. Wstęp

Lepsze warunki życia, dłuższa żywotność i zwiększona oczekiwana długość życia sprawiły, że starzenie się stało się dominującym zjawiskiem w społecznościach, prowadzącym do wzrostu populacji osób starszych. Szacuje się, że za 40 lat populacja osób powyżej 60 roku życia na świecie podwoi się i osiągnie 22% w 2050 w stosunku do 11% w roku 2005 (WHO 2017). Taki wzrost jest poważnym wyzwaniem ekonomicznym, społecznym i zdrowotnym dla pracowników ochrony zdrowia, członków rodzin i społeczeństw w XXI wieku.

Samotność to wewnętrzne, nieprzyjemne subiektywne doświadczenie, które zaczyna się, gdy sieć społeczna jednostki ulega jakościowej lub ilościowej stracie (Chana i in. 2016). Samotność różni się od bycia samotnym lub życia samotnego. W rzeczywistości osoba może cierpieć z powodu poczucia samotności nawet w obecności innych ludzi lub wręcz przeciwnie, może żyć samotnie, ale nie czuć się samotnie (Wilson i in. 2015).

Dostępne badania wskazują na częstość występowania samotności u osób starszych. Najniższa jest w Europie i waha się od 3 do 34% (Stickley i in. 2013). Wykazano również, że samotność jest niższa w krajach Europy Północnej, takich jak Dania, Niemcy, Szwecja i Wielka Brytania, w porównaniu z innymi krajami Europy Wschodniej i Południowej (Stickley i in. 2013). Szacuje się, że nawet jedna trzecia osób w podeszłym wieku pod koniec życia doświadcza pewnego stopnia samotności (Hauge i in. 2010). Nawet osoby starsze są narażone na podwyższone ryzyko samotności wraz z wiekiem, zwłaszcza osoby w wieku 80 lat i starsze. Jak sugerowano, około 50% osób w wieku 80 lat i starszych zgłasza częste poczucie osamotnienia (Pinquart i in., 2003).

Obecnie samotność i izolacja społeczna opisywane są jako epidemia społeczna, która ciągle ma tendencje narastające i niekorzystnie wpływające na proces terapeutyczny i skuteczność leczenia (Holt-Lunstad 2017). Istnieje ścisły związek między poziomem wsparcia społecznego a stanem zdrowia. Brak wsparcia związanego z izolacją społeczną prowadzi do stanów patologicznych, takich jak osłabienie zdrowia fizycznego lub psychicznego. W prowadzonych badaniach dowiedziono, że poczucie wsparcia może być skutecznym czynnikiem predykcyjnym zarówno w przypadku zamierzonego, jak i niezamierzonego nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (Holt-Lunstad 2017).

Leczenie wielu schorzeń przewlekłych wymaga długotrwałego przyjmowania wielu leków. Złożoność schematów terapeutycznych może prowadzić do ograniczonego przestrzegania zaleceń, zmniejszając skuteczność leczenia i zwiększając ryzyko powikłań oraz rehospitalizacji. Światowa organizacja zdrowia określiła definicję nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (adherence) oraz czynniki, które mogą być odpowiedzialne za nieprzestrzeganie zaleceń (WHO, 2003).

Według Światowej Organizacji Zdrowia zwiększenie skuteczności interwencji w zakresie przestrzegania zaleceń może mieć znacznie większy wpływ na zdrowie populacji niż jakakolwiek poprawa w zakresie konkretnych metod leczenia (WHO 2003). Ostatnie dowody sugerują, że samotność, izolacja społeczna oraz poczucie wsparcia społecznego mają związek z poziomem adherence pacjentów chorych przewlekle. W związku z powyższym celem niniejszej pracy jest przedstawienie przeglądu systematycznego literatury na temat związku pomiędzy poczuciem samotności a poziomem adherence pacjentów chorych przewlekle.

2. Material i metody

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie z zastosowaniem wytycznych Preferred reporting items for systematic reviews (PRISMA) w celu zidentyfikowania badań, w których opisano związek między samotnością a przestrzeganiem zaleceń (Moher i in. 2009). Przeszukano bazy danych (od 2011 do 2021 roku) PubMed, MEDLINE, Academic Search Ultimate, CINAHL Complete, Edition i Health Source: Nursing/Academic Edition używając następujących słów kluczowych (loneliness or loneliness isolation or social isolation or social exclusion or lonely) AND (adherence or compliance or nonadherence or noncompliance or treatment adherence or treatment compliance adherence or compliance) uzyskując 389 wyników.

Do badania włączono prace, w których badano związek między samotnością a przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych lub które dotyczyły wpływu izolacji społecznej na leczenie chorób przewlekłych. Z przeglądu wykluczono opisy przypadków, inne przeglądy i metaanalizy, prace bez dostępu do pełnego tekstu, badania, w których nie oceniono poziomu adherence i izolacji społecznej za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy.

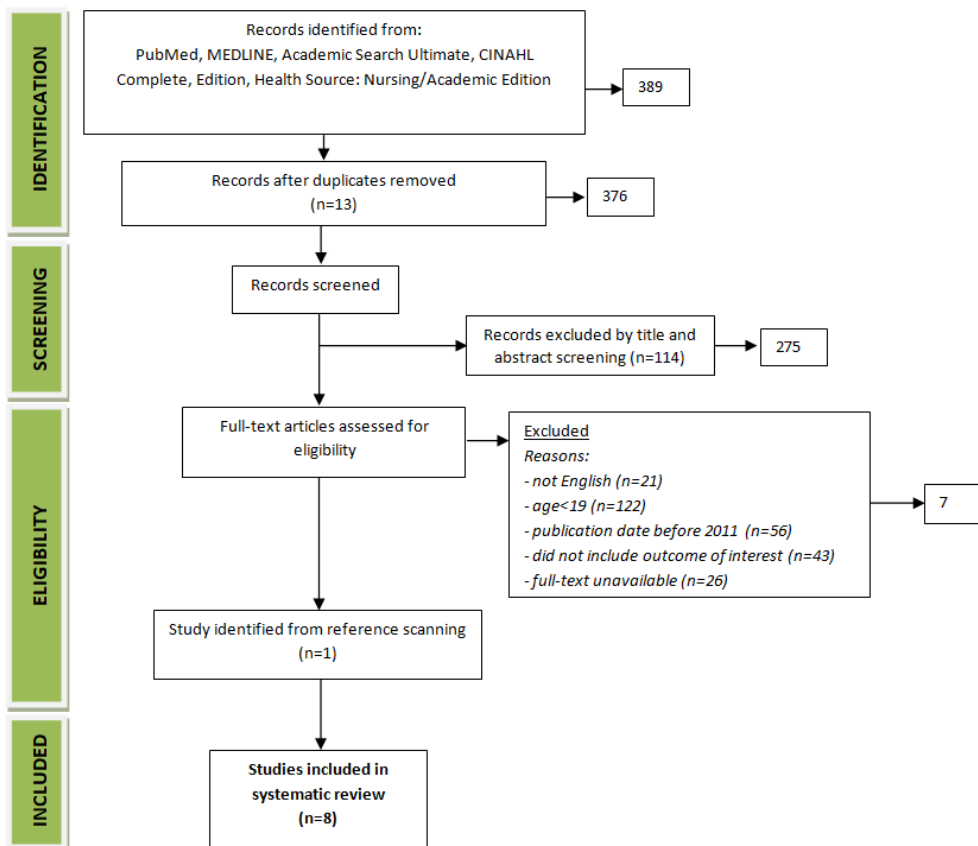
Po usunięciu duplikatów, artykułów przeglądowych i metaanaliz, zawężeniu kryteriów do prac w języku angielskim, z udziałem dorosłych, opublikowanych w latach 2011-2021 uzyskano 7 artykułów (Rys. 1) (Hacihasanoglu Asilar i in. 2020; Lu i in. 2020; Öksüz i in. 2020; Bustamante i in. 2018; de Souza i in. 2017; Turan i in. 2016; Li i in. 2014). Kolejne 1 badanie zidentyfikowano dzięki wyszukiwaniu literatury (Wu i in. 2013).

3. Przegląd literatury

Spośród 8 zakwalifikowanych do przeglądu badań 2 dotyczyły wpływu samotności na adherence pacjentów z niewydolnością serca, 2 chorych z HIV, 2 pacjentów z wielochorobowością, 1 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i 1 pacjentów z zeszywniejącym zapaleniem stawów kręgosłupa. 7 badań potwierdziło związek poczucia samotności z poziomem adherence badanych pacjentów niezależnie od choroby przewlekłej (Hacihasanoglu Asilar i in. 2020; Lu i in. 2020; Öksüz i in. 2020; de Souza i in. 2017; Turan i in. 2016; Wu i in. 2013), natomiast w jednym badaniu związek ten okazał się nieistotny (Lu i in. 2020; Li i in. 2014).

W opisowym badaniu przekrojowym Hacihasanoglu Asilar et al. oceniono wpływ odczuwanej samotności i wsparcia społecznego na przestrzeganie zaleceń pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (Hacihasanoglu Asilar i in. 2020). Odczuwana samotność i wsparcie społeczne były istotnymi wskaźnikami przestrzegania zaleceń farmakologicznych. W badaniu stwierdzono ujemną

korelację pomiędzy samotnością a przestrzeganiem zaleceń ($r = -0.287$; $p < 0.001$) oraz wysoce istotną ujemną korelację z wsparciem społecznym ($r = -0.706$; $p < 0.001$).



Rys. 1. Schemat przebiegu badania.

Lu et al. badali związek izolacji społecznej i samotności z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych w dwóch grupach pacjentów - z jedną chorobą przewlekłą i z wielochorobowością (Lu i in. 2020). Wyniki badania potwierdziły, że niski poziom wsparcia społecznego oraz izolacja społeczna były predyktorami suboptymalnego stosowania się do zaleceń farmakologicznych w całej badanej próbie oraz w grupie pacjentów z wielochorobowością. Osoby w wieku podeszłym z wielochorobowością uzyskały wyższe wyniki w zakresie izolacji społecznej i samotności, ale niższe w zakresie wsparcia społecznego i przestrzegania zaleceń lekarskich niż osoby chorujące na jedną chorobę przewlekłą. Korelacje pomiędzy izolacją społeczną a samotnością ($r = 0,164$, $p < 0,001$) oraz wsparciem społecznym a przestrzeganiem zaleceń farmakologicznych ($r = 0,234$, $p < 0,001$) były dodatnie, natomiast korelacje pomiędzy wsparciem społecznym a izolacją społeczną ($r = -0,314$, $p < 0,001$) i samotnością ($r = 0,369$, $p < 0,001$) były ujemne.

Öksüz et al. dowiódł, że wiek podeszły, poczucie samotności, otrzymywane wsparcie społeczne oraz depresja są ważnymi czynnikami związanymi z przestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (Öksüz i in. 2020). W swoim badaniu potwierdził statystycznie istotną ujemną korelację między poziomem przestrzegania zaleceń a wsparciem społecznym ($r = -0,321$; $p = 0,001$) oraz dodatnią korelację między przestrzeganiem zaleceń, depresją ($r = 0,356$; $p = 0,001$) i samotnością ($r = -0,337$; $p = 0,001$). Pacjenci z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie przestrzegali zaleceń, byli młodszy ($p = 0,033$), mieli wyższy poziom samotności ($p = 0,015$), wyższy poziom depresji ($p = 0,024$) oraz niższy

poziom postrzeganego wsparcia społecznego ($p = 0,039$) i wsparcia ze strony rodziny ($p = 0,002$) w porównaniu do pacjentów z wysokim poziomem adherence.

W badaniu Bustamante i wsp. wsparcie społeczne wśród starszych dorosłych z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą typu 2 nie różniło się w sposób istotny statystycznie (Bustamante i in. 2018). Wyniki wykazały, że respondenci posiadający wsparcie społeczne, w porównaniu z respondentami nieposiadającymi wsparcia społecznego, mieli o 45,3% większe prawdopodobieństwo lepszej samokontroli cukrzycy ($p < 0,05$). Związek między ryzykiem izolacji społecznej a sześcioma wymiarami samokontroli nadciśnienia tętniczego był istotny statystycznie ($p < 0,10$) w dwóch z tych wymiarów: starsi dorośli posiadający wsparcie społeczne wykazywali większe prawdopodobieństwo przestrzegania zasad kontroli masy ciała (OR: 1,668) i spożycia alkoholu (OR: 1,761) w porównaniu ze starszymi dorosłymi bez wsparcia społecznego.

W badaniu De Souza i wsp. oceniano m.in. związek izolacji społecznej z adherencją, wizytami kontrolnymi i wskaźnikiem hospitalizacji u pacjentów z nowo rozpoznany miejscowo zaawansowanym rakiem głowy i szyi (de Souza i wsp. 2017). Wyniki analizy statystycznej pokazały, że pacjenci z wysoką postrzeganą izolacją społeczną częściej zgłaszali nieprzestrzeganie zaleceń farmakologicznych z powodu obaw związanych z kosztami (21,4 v 5,45 dni w ciągu 6 miesięcy; $p = 0,0278$). W porównaniu z innymi uczestnikami badania uczestnicy o wysokim stopniu postrzeganego izolacji społecznej częściej byli bezrobotni lub niepełnosprawni ($p = 0,029$) oraz rozwiedzeni lub owdowiali ($p < 0,001$). Stwierdzono tendencję do pozytywnego związku między postrzeganą izolacją społeczną a nieoczekiwaną długością pobytu w szpitalu ($p = 0,065$).

Turan i wsp. zbadali związek stygmatyzacji HIV i samotności z poziomem przestrzegania zaleceń farmakologicznych (Turan i in. 2016). W badaniu dowiedziono, że stygmatyzacja HIV, depresja, wsparcie społeczne i samotność były istotnymi predyktorami niskiego poziomu przestrzegania zaleceń. Stygmatyzacja była związana z niższym poziomem wsparcia społecznego, które z kolei było predyktorem występowania objawów depresyjnych, a te miały wpływ na niski poziom przestrzegania zaleceń lekarskich.

Li et al. prowadził badanie z udziałem pacjentów z HIV (Li i in. 2014). Większość uczestników deklarowała średnie przestrzeganie zasad leczenia HIV (76,6%), 20,3% - wysokie, a 3,1% - niskie (zgodnie z definicją MMAS-8). Średni całkowity wynik w zakresie stygmatyzacji związanej z HIV wyniósł 21,12, a średni całkowity wynik w zakresie wsparcia społecznego - 82,27. Li i wsp. stwierdzili, że żadna ze zmiennych dotyczących wsparcia społecznego nie była istotnie skorelowana z przestrzeganiem zaleceń.

Wu i wsp. monitorowali przestrzeganie zaleceń lekarskich u pacjentów z niewydolnością serca leczonych ambulatoryjnie w poradniach kardiologicznych i na oddziałach kardiologicznych przez okres 1-3 miesięcy (Wu i in. 2013). U pacjentów z niższym poczuciem wsparcia społecznego w porównaniu do pacjentów z wyższym poczuciem wsparcia społecznego zaobserwowano, iż hospitalizacje kardiologiczne były istotnie częstsze (25% vs. 17%, $p = 0,03$), ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowego 1,89 razy wyższe, a czas przeżycia wolnego od zdarzeń sercowych krótszy (731 dni vs. 947 dni, $p = 0,02$). Dodatkowo, postrzegane wsparcie społeczne było niezależnym determinantem przestrzegania zaleceń terapeutycznych ($p = 0,008$) i przeżycia wolnego od zdarzeń sercowych ($p = 0,03$). Większe nasilenie objawów depresji, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich i niższy poziom wsparcia społecznego były niezależnymi predyktorami krótszego przeżycia wolnymi od zdarzeń sercowych ($p < 0,05$).

Samotność i izolacja społeczna opisywane są jako epidemia społeczna, która ma tendencje narastające i niekorzystnie wpływające na proces terapeutyczny i skuteczność leczenia (Holt-Lunstad 2017). W prowadzonych badaniach dowiedziono, że samotność może być czynnikiem mającym wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów w wieku podeszłym (Hacıhasanoğlu Asilar i in. 2020; Lu i in. 2020; Öksüz i in. 2020; de Souza i in. 2017; Turan i in. 2016; Wu i in. 2013). W analizowanych badaniach stwierdzono, że poziom adherence pacjentów chorych przewlekle waha się od 30% do 70%. Ze względu na różnorodność narzędzi badawczych trudno porównać poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych i samotności w badanych grupach, natomiast na podstawie zakwalifikowanych badań można stwierdzić zależność pomiędzy wysokim poziomem samotności

i niskim stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Tylko 1 badanie nie potwierdziło tego związku (Li i in. 2014).

Wsparcie społeczne odgrywa istotną rolę w przestrzeganiu zaleceń lekarskich, a różne wymiary wsparcia społecznego mają różny wpływ na zdrowie (Magrin i in. 2015). W badaniu Hacıhasanoğlu Asilar i in. postrzegana samotność i wsparcie społeczne były istotnymi wskaźnikami postrzeganej własnej skuteczności w zakresie przestrzegania zaleceń lekarskich (Hacıhasanoğlu Asilar i in. 2020).

Wielochorobowość niekorzystnie wpływa na poziom przestrzegania zaleceń, ale samotność i brak wsparcia dodatkowo obniża poziom dostosowania do zaleceń. Badanie Lu et al. (Lu i in. 2020) wykazało, że pacjenci w wieku podeszłym z wielochorobowością mają istotnie wyższy poziom izolacji społecznej i samotności niż osoby chorujące na jedną chorobę przewlekłą. Wielochorobowość była czynnikiem obniżającym poczucie wsparcia społecznego i przestrzegania zaleceń (Lu i in. 2020). W przypadku osób starszych z jedną chorobą przewlekłą, izolacja społeczna miała negatywny wpływ na wsparcie społeczne i przestrzeganie zaleceń lekarskich (Lu i in. 2020).

W badaniu De Souza et al. poczucie samotności było związane z większą ilością dni, w których pacjenci z Locally Advanced Head and Neck Cancer nie przestrzegali schematu przyjmowania leków z powodu obaw o koszty oraz z częstszym niestawianiem się na wizyty kontrolne (de Souza i in. 2017). Ponadto stwierdzono, że odczuwane izolacji społecznej ma istotny wpływ na nieoczekiwaną długość pobytu w szpitalu.

Turan et al. poddali analizie korelacji takie czynniki jak: samotność, niski poziom wsparcia społecznego oraz depresja. Wszystkie wymienione czynniki obniżały poziom przestrzegania zaleceń farmakologicznych pacjentek z wirusem HIV (Turan i in. 2016). Badanie Öksüz et al. (Öksüz i in. 2020) pokazało, że czynniki psychosocjalne mają kluczowe znaczenie w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Pacjenci nieprzestrzegający zaleceń terapeutycznych uzyskali wyższe wyniki w skalach ULS (samotność) i BDI (depresja), a niższe w skali MSPSS (wsparcie społeczne) i w skali wsparcia rodzinnego (Öksüz i in. 2020).

W badaniu Bustamante et al. (Bustamante i in. 2018) prawie 40% badanych pacjentów w wieku podeszłym z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą było zagrożonych izolacją społeczną, jednak korelacja pomiędzy wsparciem społecznym a przestrzeganiem zaleceń farmakologicznych była nieistotna statystycznie w obu badanych grupach. Wykazano natomiast związek wsparcia społecznego z samokontrolą pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem w zakresie kontroli masy ciała i zwiększonego spożycia alkoholu (Bustamante i in. 2018). Li et al. również nie zaobserwował związku wsparcia społecznego z adherence (Li i in. 2014).

W badaniu Wu et al. dokonano oceny przeżycia wolnego od zdarzeń sercowych (tj. wizyt w kardiologicznym oddziale ratunkowym i zgonu), poziomu przestrzegania zaleceń terapeutycznych i wsparcia społecznego pacjentów z niewydolnością serca (Wu i in. 2013). Przestrzeganie zaleceń farmakologicznych pacjentów z niewydolnością serca pośredniczyło w związku między postrzeganym wsparciem społecznym a przeżyciem wolnym od zdarzeń sercowych. Autor badania wskazuje na jego ograniczenie, jakim jest brak uwzględnienia praktycznego i emocjonalnego wsparcia społecznego, a także spójności i konfliktowości rodziny w ocenie wsparcia społecznego (DiMatteo 2004). Natomiast przestrzeganie zaleceń i wsparcie społeczne niezależnie i w połączeniu były predyktorami zwiększającymi przeżycie niezależnymi od zdarzeń sercowych u pacjentów z niewydolnością serca (Wu i in. 2013).

4. Podsumowanie i wnioski

Wykonany przegląd badań miał swoje ograniczenia. Dane zebrane w tym badaniu mogą być obciążone błędem pamięci, ponieważ opierają się na informacjach uzyskanych od respondentów. Jednakże zastosowane standaryzowane kwestionariusze cechują się dobrymi właściwościami psychometrycznymi i są szeroko stosowane w badaniach nad samotnością i adherence pacjentów chorych przewlekle. Z tego względu zdecydowano się nie kwalifikować badań, w których oceniano poziom adherence i samotności za pomocą narzędzi niestandaryzowanych. Niestety w literaturze

brakuje badań stosujących bezpośredni pomiar poziomu adherence na podstawie stężenia leku we krwi lub pojemników na tabletki z możliwością obliczenia pominiętych przez pacjenta dawek.

Izolacja społeczna i samotność są powiązanymi, ale niezależnymi konstruktami mającymi wpływ na poziom adherence pacjentów chorych przewlekle. Obecne dowody sugerują, że związek między samotnością a adherence znajdują silne poparcie w dowodach naukowych. Osoby starsze cierpiące na choroby przewlekle są szczególnie narażone na izolację społeczną i samotność. Natomiast osoby z wysokim poczuciem izolacji społecznej są bardziej narażone na nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych w porównaniu do osób mających wysokie poczucie wsparcia społecznego.

5. Piśmiennictwo

- Bustamante AV, Vilar-Compte M, Ochoa Lagunas A (2018) Social support and chronic disease management among older adults of Mexican heritage: A U.S.-Mexico perspective. *Soc Sci Med* 216: 107-113.
- Chana R, Marshall P, Harley C (2016) The role of the intermediate care team in detecting and responding to loneliness in older clients. *Br J Community Nurs*. 21(6): 292–298.
- de Souza JA, Kung S, O'Connor J, et al. (2017) Determinants of Patient-Centered Financial Stress in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Oncol Pract*. 13(4):e310-e318.
- DiMatteo MR (2004). Social support and patient adherence to medical treatment: A meta-analysis. *Health Psychol* 23(2): 207–218.
- Hacihanoglu Asilar R, Yildirim A, Saglam R, et al. (2020) The effect of loneliness and perceived social support on medication adherence self-efficacy in hypertensive patients: An example of Turkey. *J Vasc Nurs* 38(4): 183-190.
- Hauge S, Kirkevold M (2010) Older Norwegians' understanding of loneliness. *Int J Qual Stud Health Well-being* 5(1): 4651.
- Holt-Lunstad J (2017) The Potential Public Health Relevance of Social Isolation and Loneliness: Prevalence, Epidemiology, and Risk Factors. *Public Policy & Aging Report*. 27(4): 127–130.
- Li MJ, Murray JK, Suwanteeerangkul J, et al. (2014) Stigma, social support, and treatment adherence among HIV-positive patients in Chiang Mai, Thailand. *AIDS Educ Prev*. 26(5): 471-83.
- Lu J, Zhang N, Mao D, et al. (2020) How social isolation and loneliness effect medication adherence among elderly with chronic diseases: An integrated theory and validated cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr* 90: 104154.
- Magrin ME, D'Addario M, Greco A, et al. (2015) Social support and adherence to treatment in hypertensive patients: a meta-analysis. *Ann Behav Med*. 49: 307e318.
- Öksüz E, Cinar FI, Cinar M, et al. (2020) Assessment of the effects of loneliness, perceived social support, and depression on medication adherence in patients with ankylosing spondylitis. *Perspect Psychiatr Care* 57(2): 517-523.
- Pinquart M, Sörensen S (2003) Risk factors for loneliness in adulthood and old age - a meta-analysis. *Advances in psychology research* 19:111–143.
- Stickley A, Koyanagi A, Roberts B, et al. (2013) Loneliness: its correlates and association with health behaviours and outcomes in nine countries of the former Soviet Union. *PLoS One* 8(7): e67978.
- Turan B, Smith W, Cohen MH, et al. (2016) Mechanisms for the Negative Effects of Internalized HIV-Related Stigma on Antiretroviral Therapy Adherence in Women: The Mediating Roles of Social Isolation and Depression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 72(2): 198-205.
- WHO (2003) ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES Evidence for action. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=7AE3C40E7561B78721150C55C6CEDFFC?sequence=1> (data dostępu: 02.05.2022)
- WHO (2017) Global Health and Aging. URL: https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-06/global_health_aging.pdf (data dostępu: 02.05.2022)
- Wilson RS, Boyle PA, James BD, et al. (2015) Negative social interactions and risk of mild cognitive impairment in old age. *Neuropsychology* 29(4): 561–570.
- Wu JR, Frazier SK, Rayens MK, et al. (2013) Medication adherence, social support, and event-free survival in patients with heart failure. *Health Psychol*. 32(6): 637-46.

16. Satysfakcja z leczenia cukrzycy a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Treatment satisfaction and adherence in diabetes

Natalia Świątoniowska-Lonc⁽¹⁾, Kathie Sarzyńska⁽²⁾, Beata Jankowska-Polańska⁽¹⁾

⁽¹⁾ Ośrodek Badań i Innowacji, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ we Wrocławiu

⁽²⁾ Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im.

Piastów Śląskich we Wrocławiu

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, przestrzeganie zaleceń, satysfakcja z leczenia

Streszczenie

Wstęp. Zaledwie 50-75% badanych pacjentów przestrzega zaleceń terapeutycznych w leczeniu chorób przewlekłych. Niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych często prowadzi do wystąpienia powikłań cukrzycy. Jednym z czynników mających wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych jest satysfakcja z leczenia.

Celem badania była ocena wpływu satysfakcji z leczenia na poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Materiał i metody. 150 pacjentów (54 mężczyzn) w wieku 65,2±11,8 lat. W badaniu wykorzystano standaryzowane kwestionariusze badawcze: The eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) do oceny przestrzegania zaleceń farmakologicznych oraz The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy.

Wyniki. Obserwuje się istotny związek pomiędzy farmakologicznym przestrzeganiem zaleceń a satysfakcją z leczenia cukrzycy. Pacjenci z wysokim stopniem przestrzegania zaleceń wyżej niż pacjenci z niskim stopniem przestrzegania zaleceń oceniali wygodę leczenia ($p=0,022$), łatwość zmiany leczenia ($p=0,010$), wiedzę ($p=0,008$) i poleciliby formę leczenia innym pacjentom z cukrzycą ($p=0,015$). Pacjenci leczeni tabletkami i insuliną oraz z wysokim poziomem przestrzegania zaleceń farmakologicznych istotnie częściej odczuwali satysfakcję z leczenia w porównaniu do pacjentów niskim i przeciętnym poziomem przestrzegania zaleceń (37,5% vs. 33,3% vs. 29,2%; $p<0,030$).

Wnioski. Satysfakcja z leczenia cukrzycy ma wpływ na przestrzeganie zaleceń farmakologicznych pacjentów z cukrzycą typu 2. Identyfikacja czynników, które niezależnie wpływają na satysfakcję z leczenia oraz na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych może pomóc w poprawie wyników klinicznych.

1. Wstęp

W ostatnim czasie nastąpił znaczny wzrost zachorowań na cukrzycę. Wśród dorosłych zachorowalność na świecie wzrosła z 4,7% w 1980 r. do 8,5% w 2014 r. (WHO 2016). Częstość występowania cukrzycy typu 2 rośnie znacznie szybciej w krajach o średnich i niskich dochodach. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w 2017 r. liczba zapadalności, chorobowości i zgonów na świecie związanych z cukrzycą wynosiła kolejno: 22,9 mln, 476,0 mln i 1,37 mln. Według WHO cukrzyca w 2030 r. będzie siódmą główną przyczyną śmierci (WHO 2016).

Obecnie leczenie cukrzycy typu 2 opiera się na wyrównaniu glikemii oraz niedopuszczeniu do rozwoju powikłań. Cele te można osiągnąć poprzez zmianę stylu życia, stosowanie leków hipoglikemizujących oraz iniekcji podskórnych z insuliną. Uzyskanie prawidłowego wyrównania glikemii możliwe jest tylko wtedy, kiedy pacjenci przestrzegają zaleceń terapeutycznych. Poprawa stopnia dostosowania do zaleceń (adherence) daje szansę na dobrą kontrolę cukrzycy. Dlatego zdaniem WHO (ang. World Health Organization) zwiększenie efektywności interwencji dotyczących adherence może mieć znacznie większy wpływ na zdrowie ludności niż rozwój leczenia.

Literatura dysponuje wieloma badaniami nad przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych pacjentów chorych przewlekłe. Dotychczasowe badania prowadzone przez Światową Organizację Zdrowia wskazują, że przeciętnie połowa pacjentów po sześciu miesiącach od rozpoczęcia terapii przestaje przestrzegać zaleceń terapeutycznych. Według badań prowadzonych na polskiej grupie chorych na cukrzycę typu 2, tylko 65,1% stosuje się do ustalonego schematu leczenia, a mniej niż połowa w pełni przestrzega zaleceń dotyczących samokontroli stężenia glukozy we krwi, opartych na

wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (Rokicka i in. 2018). W badaniu Jankowskiej-Polańskiej i wsp. prowadzonym z udziałem 1571 polskich pacjentów z nadciśnieniem tętniczymi i/lub cukrzycą typu 2 wykazano, że ponad połowa pacjentów (55%) osiągała niski poziom dostosowania do zaleceń terapeutycznych, a występowanie nadciśnienia tętniczego jest czynnikiem negatywnie wpływającym na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (Jankowska-Polańska i in. 2020).

Światowa Organizacja Zdrowia podkreśla, że nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych. Brak dostosowania do zaleceń terapeutycznych stanowi podstawową barierę na drodze do osiągnięcia przez pacjentów korzyści z terapii opartej na aktualnej wiedzy medycznej. Negatywne konsekwencje nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych dla pacjenta obejmują spektrum następstw – od pogorszenia stanu zdrowia do zgonu włącznie. Zjawisko to ma poważne konsekwencje zdrowotne i ekonomiczne dla całego społeczeństwa.

Dotychczas opisano kilkadziesiąt czynników mających wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. WHO sklasyfikowało te czynniki w 5 grup: czynniki zależne od pacjenta i jego rodziny, związane z chorobą, leczeniem, systemem opieki medycznej oraz czynniki socjodemograficzne i ekonomiczne.

Jednym z czynników mających wpływ na dostosowanie do zaleceń terapeutycznych w cukrzycy jest poziom satysfakcji z leczenia. Zadowolenie z leczenia definiuje się jako ocenę przez pacjenta ważnych atrybutów procesu leczenia i jego wyników (Revicki 2004). Zadowolenie z leczenia koncentruje się na jednym z aspektów zadowolenia z opieki medycznej i obejmuje interakcję oczekiwań, preferencji i zadowolenia z leczenia. Pacjenci zadowoleni ze sposobu, w jaki są leczeni osiągają lepsze wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz rzadziej odczuwają hipo- i hiperglikemie. Utrzymanie przez pacjenta normoglikemii ma pozytywny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i kontynuowanie leczenia (Sieradzki i in. 2018).

Niestety niewiele jest badań opisujących wpływ satysfakcji z leczenia cukrzycy na przestrzeganie zaleceń farmakologicznych w tej grupie pacjentów. W związku z powyższym celem pracy była ocena wpływu satysfakcji z leczenia na poziom dostosowania do zaleceń terapeutycznych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz identyfikacja czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń farmakologicznych.

2. Materiał i metody

W badaniu zastosowano standaryzowane kwestionariusze badawcze:

- I. Kwestionariusz zadowolenia z leczenia cukrzycy DTSQs - składający się z 8 pytań dotyczących zadowolenia z leczenia cukrzycy oraz odczuwanych objawów cukrzycy podczas ostatnich kilku tygodni (Bradley i Lewis 1990). Odpowiedzi na pytania pacjent udziela w skali punktowej od 0 do 6. Im wyższa liczba uzyskanych punktów, tym wyższy stopień satysfakcji z leczenia. W badaniu zastosowano podział pacjentów na dwie grupy w zależności od uzyskanego wyniku ogólnego: I – satysfakcja z leczenia (37-48 punktów); II – brak satysfakcji z leczenia (0-36 punktów).
- II. Kwestionariusz przestrzegania przyjmowania leków Morisky'ego: składający się z 8 pytań dotyczących doświadczenia pacjentów z lekami. Kwestionariusz służy do oceny przestrzegania zaleceń farmakologicznych i wskazuje przyczyny niestosowania się do farmakoterapii przez pacjentów. Na podstawie uzyskanego wyniku ogólnego podzielono pacjentów na trzy grupy: I grupa niskie przestrzeganie zaleceń (≤ 5 punktów), II grupa średnie przestrzeganie zaleceń (6-7 punktów), III grupa wysokie przestrzeganie zaleceń (8 punktów) (Morisky i in. 2008).

Przyjęto następujące kryteria włączenia do badania: wiek ≥ 18 lat, pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu, klinicznie rozpoznana cukrzyca typu 2, czas chorowania na cukrzycę typu 2 ≥ 5 lat. Z badania zostali wykluczeni pacjenci niemogący samodzielnie wypełnić kwestionariuszy.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (KB 590/2016). Badanie było prowadzone od

listopada 2016 r. do stycznia 2017 r. wśród hospitalizowanych pacjentów, leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu w Klinice Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii. Ostatecznie do badania zostało zakwalifikowanych 150 pacjentów.

3. Wyniki

W badaniu wzięło udział 150 pacjentów (96 kobiet i 54 mężczyzn) w wieku $65,2 \pm 11,8$ lat. Charakterystyka socjodemograficzna pacjentów została przedstawiona w tabeli 1. Analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie zależności. Stopień adherence w badaniu był uzależniony od wieku ($p < 0,001$), wykształcenia ($p = 0,042$), stanu cywilnego ($p = 0,026$) oraz miejsca zamieszkania ($p = 0,029$). Wysoki stopień adherence w odniesieniu do farmakoterapii prezentowało 45 badanych, przeciętny 64, a niski 41. Pacjenci różnili się poziomem przestrzegania zaleceń w zależności od wieku. Najliczniejszą grupę z niskim poziomem adherence stanowiły osoby w wieku podeszłym 70-79 lat (41,5%), natomiast wyższy stopień adherence dotyczył osób młodszych w wieku 50-69 lat. Wśród osób z wysokim poziomem przestrzegania zaleceń najczęściej osób miało wykształcenie wyższe (33,3%) oraz średnie 20%, natomiast w grupie z niskim i średnim poziomem przestrzegania najczęściej było osób ze średnim (39% i 35,9%) oraz zawodowym wykształceniem (29,3% i 37,5%). W grupie z wysokim poziomem przestrzegania zaleceń najczęściej pozostawały osoby będące w związkach (84,4% vs 58,5% w grupie z niskim poziomem adherence). Analiza pokazała, że w grupie z wyższym poziomem przestrzegania zaleceń więcej było osób mieszkających na wsi (Tab.1).

Analiza kliniczna pokazała, że wysoki poziom przestrzegania zaleceń farmakologicznych związany był z lepszym przestrzeganiem zaleceń nefarmakologicznych leczenia cukrzycy i nadciśnienia tętniczego (Tab.1). Osoby z wysokim poziomem przestrzegania zaleceń farmakologicznych częściej przestrzegały zaleceń diety niskosodowej (84,4% vs. 75% vs. 61%), redukcji masy ciała (62,2% vs. 23,4% vs. 31,7%), aktywności fizycznej (71,1% vs. 45,3% vs. 46,3%) oraz codziennej kontroli masy ciała 33,3% vs. 17,2% vs. 4,9%).

Poziom zadowolenia z leczenia oceniany za pomocą kwestionariusza DTSQ w dziedzinach „zadowolenie”, „hiperglikemie”, „hipoglikemie” i „wola kontynuacji” nie zależał istotnie od stopnia adherence farmakologicznej (Tab. 2). Pacjenci z wysokim stopniem adherence wyżej niż pacjenci z niskim stopniem adherence oceniali wygodę leczenia ($p = 0,022$), łatwość zmiany leczenia ($p = 0,010$), wiedzę ($p = 0,008$) i poleciliby formę leczenia innym pacjentom ($p = 0,015$).

Pacjenci leczeni tabletkami i insuliną oraz z wysokim poziomem przestrzegania zaleceń farmakologicznych istotnie częściej odczuwali satysfakcję z leczenia w porównaniu do pacjentów niskim i przeciętnym poziomem przestrzegania zaleceń (37,5% vs. 33,3% vs. 29,2%; $p < 0,030$) (Tab. 3).

Tab. 2. Charakterystyka socjodemograficzna i kliniczna w zależności od stopnia przestrzegania zaleceń.

Zmienna	Stopień adherence farmakologicznej (n=150)						Test wartość p
	Niski (n=41)		Przeciętny (n=64)		Wysoki (n=45)		
	n	%	n	%	n	%	
Płeć żeńska	28	68,3	44	68,8	24	53,3	0,204
Wiek (lata):							
Do 49	9	22,0%	3	4,7%	3	6,7%	
50 do 59	4	9,8%	9	14,1%	17	37,8%	<0,001
60 do 69	10	24,4%	20	31,3%	18	40,0%	
70 do 79	17	41,5%	23	35,9%	6	13,3%	
80 i więcej	1	2,4%	9	14,1%	1	2,2%	
Wykształcenie:							0,042

Zmienna	Stopień adherencji farmakologicznej (n=150)						Test wartość <i>p</i>
	Niski (n=41)		Przeciętny (n=64)		Wysoki (n=45)		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Podstawowe	4	9,8%	11	17,2%	4	8,9%	
Zawodowe	12	29,3%	24	37,5%	17	37,8%	
Średnie	16	39,0%	23	35,9%	9	20,0%	
Wyższe	9	22,0%	6	9,4%	15	33,3%	
Stan cywilny: w związku	24	58,5%	43	67,2%	38	84,4%	0,026
Mieszkanie na wsi	4	9,8%	8	12,5%	13	28,9%	0,029
Stosowane metody niefarmakologiczne*:							
Dieta niskosodowa	25	61,0%	48	75,0%	38	84,4%	0,045
Redukcja masy ciała	13	31,7%	15	23,4%	28	62,2%	<0,001
Aktywność fizyczna (30 min dziennie)	19	46,3%	29	45,3%	32	71,1%	0,017
Ograniczenie tłustych pokarmów	28	68,3%	52	81,3%	40	88,9%	0,055
Codzienna kontrola masy ciała	2	4,9%	11	17,2%	15	33,3%	0,003
HbA1C > 7%	25	61,0%	43	67,2%	20	44,4%	0,056
Metoda leczenia cukrzycy*:							
Doustne leki przeciwcukrzycowe	39	95,1%	52	81,3%	35	77,8%	0,066
Insulina	18	43,9%	26	40,6%	18	40,0%	0,925
Metody niefarmakologiczne	35	85,4%	57	89,1%	42	93,3%	0,487

* proporcje nie sumują się do 100 ponieważ niektórzy pacjenci stosowali więcej niż jedną metodę

Tab. 2. Poziom satysfakcji z leczenia w zależności od stopnia adherencji farmakologicznej pacjentów z cukrzycą typu 2

Poziom satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ)	Stopień przestrzegania zaleceń farmakologicznych (MMAS-8)			Test <i>p</i>
	Niski (n=41)	Przeciętny (n=64)	Wysoki (n=45)	
Zadowolenie z obecnego leczenia	4,3 ± 1,3	4,7 ± 0,8	4,7 ± 1,0	0,175
Hiperglikemie	1,9 ± 1,4	1,5 ± 1,4	1,6 ± 1,6	0,394
Hipoglikemie	1,4 ± 1,2	1,2 ± 1,2	1,0 ± 1,2	0,216
Wygoda leczenia	4,2 ± 1,1	4,7 ± 0,8	4,7 ± 0,9	0,030
Łatwość zmiany	4,1 ± 1,3	4,6 ± 0,8	4,8 ± 1,0	0,022
Wiedza	4,0 ± 1,3	4,4 ± 0,8	4,7 ± 0,9	0,009
Czy poleciłbyś formę leczenia	4,1 ± 1,5	4,1 ± 1,7	4,6 ± 1,6	0,038
Wola kontynuacji	4,3 ± 1,4	4,7 ± 0,8	4,8 ± 0,9	0,150

Tab. 3. Wpływ sposobu leczenia na satysfakcję z leczenia oraz poziom przestrzegania zaleceń

Sposób leczenia	Stopień przestrzegania zaleceń	Satysfakcja z leczenia	Brak satysfakcji	Wynik testu <i>p</i>
Tabletki	Niski	13 22,8 %	8 27,6%	0,868
	Przeciętny	26 45,6 %	13 44,8%	
	Wysoki	18 31,6 %	8 27,6%	
Insulina	Niski	0 0,0%	2 15,4%	0,487
	Przeciętny	4 57,1 %	5 38,5%	
	Wysoki	3 42,9 %	6 46,2%	
Tabletki i insulina	Niski	7 29,2 %	11 55,0%	0,030
	Przeciętny	8 33,3 %	8 40,0%	
	Wysoki	9 37,5 %	1 5,0%	

4. Dyskusja

Cukrzyca jako choroba przewlekła wymaga od pacjentów samokontroli oraz przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Często konieczna okazuje się zmiana dotychczasowego stylu życia. Często sama farmakoterapia okazuje się niewystarczająca do osiągnięcia prawidłowego wyrównania cukrzycy oraz zapobiegania powikłaniom. Celem badania była analiza stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych pacjentów z cukrzycą typu 2. Badana grupa pacjentów była zróżnicowana pod kątem stopnia adherence. Wysoki stopień przestrzegania zaleceń farmakologicznych dotyczył zaledwie 30% badanych pacjentów. Badani najczęściej wskazywali na umiarkowane przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Nieco wyższy wynik w skali MMAS (36,4%) uzyskano w badaniach z udziałem polskiej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze (Jankowska-Polańska i in. 2016). W badaniu Świerzyńskiej i wsp. chorzy na cukrzycę typu 2 najczęściej deklarowali stosowanie się do zaleceń dotyczących diety oraz aktywności fizycznej, jednakże nie znajdowało to potwierdzenia w wynikach badań laboratoryjnych (Świerzyńska i in. 2012). Podobnie w badaniach własnych poziom przestrzegania innych form leczenia był niezadawalający. Badani najrzadziej stosowali się do zaleceń codziennej aktywności fizycznej oraz redukcji masy ciała.

W badaniu własnym wpływ na stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, zarówno farmakologicznych jak i behawioralnych, miały zmienne socjodemograficzne. W badaniu własnym wyższym poziomem przestrzegania zaleceń farmakologicznych charakteryzowali się mieszkańcy wsi, osoby pozostające w związku oraz pacjenci w wieku 50-69 lat. Część badań wykazała związek pomiędzy lepszym wypełnianiem zaleceń a młodszym wiekiem badanych (Hadi 2004; Jankowska-Polańska i in. 2016). W badaniu Jankowskiej-Polańskiej i wsp. młodszy wiek pacjenta korelował z lepszym wypełnianiem zaleceń farmakologicznych oraz nefarmakologicznych w zakresie praktyk zdrowotnych. Autorzy badania przypuszczali, że może mieć to związek z mniejszą liczbą chorób współistniejących oraz leków, a co za tym idzie z lepszym nastawieniem do terapii (Jankowska-Polańska i in. 2016). Z kolei w badaniu Rolnick i wsp. zaobserwowano, że młodszy pacjenci rzadziej stosują się do zaleceń farmakologicznych (Rolnick 2013), co może być związane z ich aktywnością zawodową oraz trudnościami w przestrzeganiu zaleceń nefarmakologicznych. Związek między płcią a przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych w grupie chorych z cukrzycą jest niejasny. Istnieją doniesienia, że stosowanie się do zaleceń jest negatywnie skorelowane z płcią, zwłaszcza u mężczyzn

(Cohen i in. 2010; Wong i in. 2011), a także, że nie ma związku z płcią (Briesacher i wsp. 2008; Wong i wsp. 2011). Wyniki badania własnego nie wykazały takiego związku.

Duże znaczenie w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych ma zastosowana metoda leczenia. W analizie porównawczej pacjenci leczeni insuliną bardziej przestrzegali zaleceń lekarza niż pacjenci przyjmujący doustne leki hipoglikemizujące, a także pacjenci stosujący złożone schematy terapeutyczne, co znalazło potwierdzenie w dostępnych badaniach (Markowicz i in. 2013; Donnelly i in. 2007). W badaniu własnym pacjenci z wysokim stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych istotnie lepiej niż pacjenci z niskim stopniem przestrzegania zaleceń oceniali wygodę leczenia, łatwość zmiany leczenia, wiedzę i poleciliby formę leczenia innym pacjentom. W badaniu Suzuki i wsp. istniał związek między niższym poziomem glukozy we krwi a satysfakcją z leczenia, ale nie było związku z przestrzeganiem zaleceń. Jednakże w badaniu tym nie wzięto pod uwagę konkretnego rodzaju leku przeciwcukrzycowego, dlatego trudno to porównać z wynikami badań własnych.

Satysfakcja z leczenia wpływa na poziom przestrzegania zaleceń. Niestety w dalszym ciągu brakuje prac badających ten związek. W grupie pacjentów leczących cukrzycę tabletkami i insuliną oraz z wysokim poziomem dostosowania się do zaleceń farmakologicznych udział odczuwających satysfakcję z leczenia jest istotnie większy niż z brakiem satysfakcji.

Stopień satysfakcji z leczenia cukrzycy koreluje z czasem trwania cukrzycy. Oznacza to, że wyższy poziom satysfakcji jest związany z mniej zaawansowanym stadium choroby. Czas trwania choroby wpływał na sposób leczenia cukrzycy ($p < 0,003$). W badanej grupie najwięcej osób znajdowało się w grupie pacjentów chorującej na cukrzycę typu 2 od 11 do 20 lat i ci pacjenci istotnie częściej byli leczeni za pomocą insulino- i farmakoterapii łącznie. Pacjenci ci znajdowali się również w grupie o najwyższym stopniu satysfakcji z leczenia. Z kolei w badaniach Baccaro i wsp. (Baccaro i in. 2016) nie stwierdzono natomiast korelacji między satysfakcją z leczenia cukrzycy a wiekiem i BMI. Dodatkowo kobiety uzyskały niższy wynik satysfakcji niż mężczyźni, co nie pokrywa się z wynikami badań własnych, gdzie płeć nie wpływała na satysfakcję z leczenia.

Poziom satysfakcji z leczenia zależy od czasu trwania terapii (Sampson i in. 2009). Wykazano, iż pacjenci, którzy po raz pierwszy otrzymali insulinę uzyskali istotnie wyższe wyniki w skali DTSQ, wskazujące na większe zadowolenie z leczenia niż pacjenci z doświadczeniem w stosowaniu insuliny, którzy otrzymywali insulinę przez rok lub więcej ($p < 0,01$). Najbardziej istotna różnica w wynikach dotyczyła przypadku pacjentów doświadczonych w stosowaniu insuliny, którzy byli istotnie bardziej niezadowoleni niż pacjenci, którzy po raz pierwszy rozpoczęli terapię wspomnianym lekiem.

Pacjenci zadowoleni ze sposobu, w jaki są leczeni osiągają lepsze wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz rzadziej odczuwają hiperglikemię. W badaniu Sieradzkiego, na grupie osób z cukrzycą typu 2, zwiększenie intensywności insulinoterapii wpłynęło pozytywnie na postrzeganie terapii (Sieradzki i in. 2018). Ponadto pacjenci deklarowali chęć kontynuacji leczenia, a także byli skłonni do polecenia tej formy terapii innym chorym na cukrzycę. Dla wielu chorych pozytywne skutki terapii w postaci osiągnięcia normoglikemii oraz redukcji masy ciała są podstawą satysfakcji z leczenia. Zadowolenie z leczenia zależy również od samej metody leczenia. Badacze opisują osiąganie wyższej satysfakcji z leczenia u osób przyjmujących insulinę aspart niż NPH, jak również przyjmujących insulinę aspart i NPH niż insulinę ludzką wraz z NPH. Z kolei u chorych przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące zaobserwowano związek obniżonego nastroju z nadwagą oraz związek satysfakcji z leczenia z prawidłową wartością HbA1c i prawidłową masą ciała (Bradley 1990). W badaniu Tsukube po wprowadzeniu insuliny zadowolenie z leczenia oraz ogólny stan zdrowia zdaniem pacjentów uległ poprawie, pomimo konieczności częstych iniekcji. Lepsza kontrola glikemii związana z poziomem HbA1c poniżej 7,0%, stanem zdrowia oraz satysfakcją z leczenia może być kluczem do zwiększenia stopnia adherence wśród chorych na cukrzycę (Tsukube 2015).

5. Wnioski

- I. Satysfakcja z leczenia cukrzycy ma wpływ na przestrzeganie zaleceń farmakologicznych pacjentów z cukrzycą typu 2.

- II. Czynniki mające wpływ na *adherence* pacjentów z cukrzycą typu 2 to wiek, miejsce zamieszkania, stan cywilny oraz metoda leczenia cukrzycy.

6. Literatura

- Baccaro F, Novelli Poisson P, Arduin J, et al. (2016) Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) of in non-ambulatory type 2 diabetic patients. *Bol Asoc Med P R* 108 (1): 55-60.
- Bradley C, Lewis KS (1990) Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet treated diabetes. *Diabet. Med* 7 (5): 445-451.
- Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al. (2008) Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 28:437-43.
- Cohen HW, Shmukler C, Ullman R, Rivera CM, Walker EA. Measurements of medication adherence in diabetic patients with poorly controlled HbA(1c). *Diabet Med* 27:210-6.
- Donnelly LA, Morris AD, Evans JM et al. (2007) Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM* 100: 345-50.
- Hadi N (2004) Determinant factors of medication compliance in hypertensive patients of Shiraz. Iran. *Arch Iran Med* 7: 292-296.
- Jankowska-Polanska B, Uchmanowicz I, Chudiak A, et al. (2016) Psychometric properties of the Polish version of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale in hypertensive adults. *Patient Prefer Adherence* 10: 1759-66.
- Jankowska-Polańska B, Karniej P, Polański J, et al. (2020) Diabetes Mellitus Versus Hypertension- Does Disease Affect Pharmacological Adherence? *Front Pharmacol* 11: 1157.
- Kreyenbuhl J, Dixon LB, McCarthy JF, et al. (2010). Does adherence to medications for type 2 diabetes differ between individuals with vs without schizophrenia? *Schizophr. Bull.* 36:428-35.
- Markowicz A, Molsa M, Thuczykont M, i in. (2013) Przestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance) u chorych na cukrzycę leczonych w opiece ambulatoryjnej. *Diabetologia Kliniczna* 2 (5): 165-171.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. (2008) Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10: 348-354.
- Revicki DA (2004) Patient assessment of treatment satisfaction: methods and practical issues. *Gut* 53 (4): iv40-iv44.
- Rokicka D, Wróbel M, Szymorska-Kajane A, et al. (2018) Assessment of compliance to self monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients and level of implementation of Polish Diabetes Association Recommendation for general practitioners — results of multicenter, prospective educational health programme — DIABCON study. *Clin Diabetol* 7 (3): 129-135.
- Sampson MJ, Singh H, Dhatariya KK, Jones C, et al. (2009) Psychometric validation and use of a novel diabetes in-patient treatment satisfaction questionnaire. *Diabetic medicine* 26(7): 729-735.
- Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W i in. (2001) Palenie tytoniu a cukrzyca. URL: https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/viewFile/8907/7573 [data dostępu: 03.05.2022]
- Suzuki K, Hasegawa K, Watanabe M (2018) Efficacy and patient satisfaction of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor after switching from once-daily DPP-4 inhibitor to once-weekly regimen. *J Clin Med Res* 10:641-7.
- Świerzyńska M, Bronisz A, Ocicka-Kozakiewicz A (2012) Wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 2 i ocena realizacji zaleceń terapeutycznych w samoocenie chorych w zależności od sposobu leczenia. *Medycyna Rodzinna* 3: 46-50.
- Tsukube S, Ikeda Y, Kadowaki T, et al (2015) Improved Treatment Satisfaction and Self-reported Health Status after Introduction of Basal-Supported Oral Therapy Using Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes: Sub-Analysis of ALOHA2 Study. *Diabetes Ther* 6(2): 153-71.
- WHO (2016) Global report on diabetes. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=C6E6E34F8E188DC8362B27FB5D79B39?sequence=1 [data dostępu: 03.05.2022]
- Wong MC, Kong AP, So WY et al. (2011) Adherence to oral hypoglycemic agents in 26,782 Chinese patients: a cohort study. *J Clin Pharmacol* 51:1474-82.

17. Analiza rynku farmaceutycznego substancji psychotropowych i środków odurzających w wybranych regionach świata oraz w Polsce, przed i w trakcie pandemii COVID-19

Warecka Michalina⁽¹⁾, Chadryś Katarzyna⁽¹⁾, Adamek Ewa⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej na Wydziale Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

⁽²⁾ Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Adamek

Warecka Michalina: s80119@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: kannabinoidy, depresja, leki psychotropowe, pandemia

Streszczenie

Celem pracy jest porównanie zmian na rynku farmaceutycznym w sprzedaży leków i środków odurzających w wybranych regionach świata w ostatnich 10. latach. Analizę oparto m.in. na raportach omawiających zmiany profilu sprzedaży substancji psychotropowych (leki antydepresyjne, uspokajające, przeciwlękowe) i środków odurzających (kannabinooidów) w Ameryce, Europie i Australii. Przeanalizowano zmiany w konsumpcji wymienionych produktów w latach 2010-2021 z uwzględnieniem różnic przed i w trakcie pierwszej fali pandemii COVID-19. Omówiono także zmiany rynku farmaceutycznego substancji psychotropowych i środków odurzających w Polsce.

1. Wstęp

Światowy rynek farmaceutyczny podlega nowym trendom, które są związane z rozwojem technologicznym (e-apteki, kanały online), reklamą (tzw. marketingiem szepczanym) oraz społecznościami internetowymi. Przyczyniają się one do wzrostu dynamiki sprzedaży niektórych produktów farmaceutycznych i leków. Obecnie, ze względu na trwającą pandemię COVID-19 i izolację wielu grup społecznych, obserwuje się nie tylko pogorszenie stanu zdrowia, będące skutkiem zakażenia wirusem, ale też częstsze występowanie m.in. stanów depresyjnych. Coraz więcej osób szuka specjalistycznej pomocy/konsultacji u psychiatrów. Skutkiem jest wystawianie coraz większej liczby recept na tzw. antydepresanty. Tym samym zmieniła się dotychczasowa struktura rynku farmaceutycznego. Zmniejszyła się sprzedaż bardziej „luksusowych” preparatów dermokosmetycznych czy produktów łagodzących dolegliwości ze strony układu pokarmowego (tzw. problemy gastryczne). Ograniczona mobilność wpłynęła także na zmniejszoną konsumpcję preparatów łagodzących objawy choroby lokomocyjnej. Z drugiej strony, wzrosła konsumpcja nie tylko leków przeciwwirusowych oraz suplementów zawierających witaminy i minerały, ale również preparatów stosowanych w leczeniu bezsenności. W sytuacji ograniczonego dostępu do lekarzy specjalistów, a nawet lekarzy pierwszego kontaktu, pacjenci coraz częściej szukają informacji w Internecie.

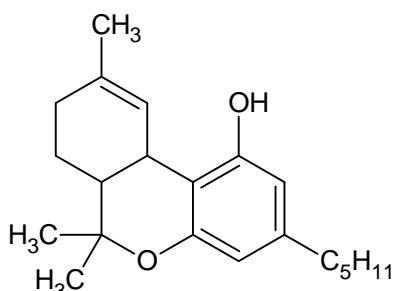
2. Marihuana jako substancja psychotropowa

W przyrodzie występuje około 4 tys. roślin, zawierających w swym składzie substancje, wykazujące działanie psychotropowe. Jedynie 1% z nich jest wykorzystywanych przez człowieka ze względu na właściwości odurzające. W Europie najwcześniej były poznane konopie indyjskie, opium i liście *Coca*.

Konopie indyjskie (*Cannabis sativa*, L. var. *indica*) wywodzą się z rodziny konopiowatych (Cannabaceae). Jest to roślina zielna, o prostych, wydłużonych pędach. Osiąga wysokość do 3 metrów. Bardzo charakterystycznym wyglądem odznaczają się ich liście, są ciemnozielone, wielosieczne, gruboząbkowane. Konopie zawierają około 400 substancji chemicznych, z których 80

występuje wyłącznie w roślinach konopnych (tzw. kannabinoidy). Nie wszystkie kannabinoidy wykazują działanie psychoaktywne. Niektóre, np. kannabinol (CBN), kannabidiol (CBD) czy kannabinochromen (CBC) wykazują szerokie zastosowanie terapeutyczne.

Związkiem, który wykazuje silne działanie psychoaktywne, jest Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC). Jego zawartość w konopiach indyjskich jest największa. Świeże rośliny zawierają kwasowy prekursor THC, tzw. kwas tetrahydrokannabinolowy (THCa). W celu jego przekształcenia w THC, wymagane jest wysuszenie rośliny (liści i kwiatostanów). W rezultacie otrzymuje się marihuanę. Z konopi można także otrzymać haszysz (żywica z zela) i olej haszyszowy (płynny ekstrakt materiału roślinnego lub żywicy).



Rys. 1. Schemat cząsteczki Δ -9-tetrahydrokannabinolu (Δ -9-THC).

THC jest agonistą receptorów kannabinoidowych – CB1 i CB2. Receptory CB1 występują głównie w mózgu, płucach, przewodzie pokarmowym, mięśniach oraz w czołowych rejonach kory, korowych obszarach limbicznych, ciele migdałowatym, mózdzku, wzgórzu i zwojach podstawy mózgu. Z kolei receptory CB2 rozmieszczone są w tkankach. THC powoduje silniejsze pobudzenie aktywności receptorów kannabinoidowych, po którym następuje hamowanie przewodnictwa nerwowego na drodze blokowania kanałów wapniowych typu N. Skutkuje to pojawieniem się euforii, zmian percepcji zmysłowej i amnezji.

Konopie i otrzymane z nich produkty należą do najpopularniejszych narkotyków na świecie. Żywica konopna jest produkowana jedynie w Afryce Północnej (Maroko) i w Azji (Afganistan), natomiast suszone ziele jest dostępne praktycznie na całym świecie. W Europie konopie są dostępne w postaci marihuany i haszyszu. Oba produkty przyjmuje się, paląc je wraz z tytoniem, co wywołuje dodatkowe negatywne skutki dla zdrowia. O ile łatwo dostępne są dane dotyczące konfiskaty różnych substancji odurzających (prawie 3780 ton w 2019 r.), to dokładne ustalenie poziomu ich produkcji i ilości wprowadzonej na rynek jest trudne. Szacuje się, że konopie stanowią około 38% detalicznego rynku narkotyków, o wartości od 8,4 do 12,9 mld € (kolejne miejsca zajmuje heroina (28%) i kokaina (24%)). Wysoki udziału rynku konopi w całym rynku narkotykowym oraz praktycznie stały wzrost ich konsumpcji sprawia, że stanowi on ważny obszar działalności przestępczej (Binkowska, Brzezicka 2020; Rymanowski 2014).

2.1 Konsumpcja marihuany na świecie do 2019r.

Według Biura Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przystępczości (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) w latach 2010 – 2019 nastąpił wzrost liczby osób używających kannabinoidów. Przy tak rosnącej konsumpcji podaż tego towaru również wzrasta. Szczególnie niepokojące są informacje o wzroście spożycia marihuany wśród młodzieży. W ciągu ostatnich 30 lat w Stanach Zjednoczonych odsetek młodzieży używającej ich codziennie wzrósł czterokrotnie. W 1991r. 1% populacji uczniów szkół średnich korzystała z marihuany, natomiast w 2020r. było to ponad 4%. Wśród osób dorosłych obserwuje się niższe tempo wzrostu. W latach 2010 – 2019 liczba dorosłych korzystających z marihuany wzrosła z 40 do 59 milionów. Z drugiej strony wzrosła częstotliwość jej użycia przez osoby, które wcześniej z niej korzystały. W Stanach Zjednoczonych spożycie marihuany jest większe niż w innych regionach świata. Wpływa na to m.in.: łatwy dostęp do narkotyku i prawo stanowe zezwalające na posiadanie na własny użytek określonej ilości konopi.

W Australii w ostatnich 15 latach nie odnotowuje się wyraźnego wzrostu konsumpcji marihuany. W tym kraju, najwięcej tego narkotyku przyjmują osoby młode, w wieku 20-29 lat, natomiast dzieci i młodzież praktycznie nie korzystają z niego. Z kolei wśród osób powyżej 50 roku życia zaobserwowano tylko niewielki wzrost spożycia.

Dość duże zróżnicowanie pod względem korzystania z konopi występuje na terenie Europy. Szacuje się, że około 90 mln Europejczyków (w wieku 15-64 lat) spróbowało w ciągu swojego życia marihuany, a około 22 milionów dorosłych obywateli Unii Europejskiej miało z nią kontakt w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W 2019 r. prawie 8% ankietowanych między 15 a 65 rokiem życia potwierdziło, że przyjmowało konopie w ciągu ostatniego roku. Jednocześnie, 1% osób dorosłych zadeklarowało, że zażywa marihuanę codziennie lub prawie codziennie, a 3%, że przynajmniej raz w ciągu miesiąca. Ta grupa jest najbardziej narażona na problemy zdrowotne i społeczne.

W niektórych krajach europejskich wprowadzono do legalnego obrotu marihuanę medyczną przeznaczoną dla pacjentów cierpiących na różne schorzenia, np. stwardnienie rozsiane, nowotwory, jaskrę, glejaki, epilepsję, miażdżycę. W większości państw, posiadanie marihuany jest traktowane jako przestępstwo. Według European Drug Report, w Europie, najwyższy odsetek spożycia tego produktu miał miejsce we Francji (22%), Holandii (21%) oraz Włoszech (21%). Najniższy odsetek odnotowano na Cyprze (2%) oraz na Węgrzech (2%). W Polsce, zarówno import, produkcja, sprzedaż, jak również samo posiadanie marihuany, traktowanej tak jak inne narkotyki, jest nielegalne i stanowi przestępstwo. Ustawą z 7 lipca 2017 r. dopuszczono do użycia medycznego konopie w postaci m.in. ziół konopi innych niż włókniste, wyciągów i nalewek farmaceutycznych, które stanowią obecnie surowiec farmaceutyczny. Sytuacja ta może ulec zmianie, ponieważ w Sejmie przedstawiono projekty ustaw dotyczących konopi m.in. o uprawie marihuany medycznej przez hodowców indywidualnych będących pacjentami (pierwsze czytanie - styczeń 2022r.).

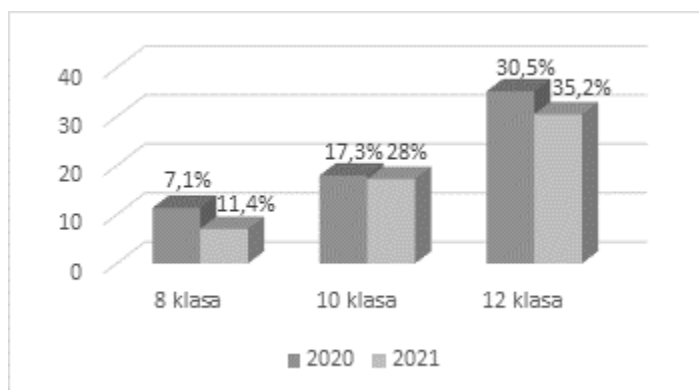
W Polsce, mężczyźni sięgają po marihuanę dwukrotnie częściej niż kobiety. W 2018r., a więc przed pandemią COVID-19, odsetek osób używających tego produktu stanowił ponad 5% w grupie badanej w wieku 15-64 lat i prawie 10% w grupie wiekowej 15-24 lat. Badania ankietowe wykazały, że 24% nastolatków w wieku 15-16 lat miało kontakt z marihuaną (Malczewski i in. 2020).

2.2 Konsumpcja marihuany na świecie po 2020r.

Od roku 2020, w społeczeństwach wielu państw odnotowano wyższy niż zwykle poziom lęku oraz wzrost częstości występowania objawów depresji, w porównaniu z danymi szacunkowymi sprzed pandemii. Stosunkowo prostymi sposobami radzenia sobie z tzw. stresorami jest sięganie po substancje szkodliwe dla zdrowia psychicznego, np. alkohol i narkotyki. Według „World Drug Report 2021: Booklet 5: COVID-19 and drugs; impact outlook”, w trakcie pandemii łączne spożycie MDMA (tzw. ecstasy), LSD (dietyloamid kwasu D-lizergowego) i kokainy zmniejszyło się, natomiast spożycie kanabinoidów i benzodiazepin wzrosło. Autorzy raportu przypuszczają, że powstały kryzys ekonomiczny i – w niektórych krajach – wzrost bezrobocia może doprowadzić do dalszych wzrostów w spożyciu marihuany i benzodiazepin. W Ameryce Północnej nie stwierdzono wzrostu odsetka osób korzystających z marihuany, choć częstość spożycia przez osoby zażywające jej od dłuższego czasu zwiększyła się. Przeciwnie, osoby sięgające po konopie sporadycznie, podczas pandemii korzystały z nich rzadziej. Większe spożywanie marihuany przez osoby regularnie z niej korzystające (ponad 30% ankietowanych) wpłynęła na sumaryczny wyższy poziom spożycia tych produktów odurzających. Wyniki badania przeprowadzonego na terenie stanu Washington (USA) potwierdzają przedstawiony powyżej trend: wśród regularnie spożywających młodych dorosłych (średnia wieku: 25 lat) czas spożywania wzrósł o 30% (w godzinach) i o 23% (w dniach) w ciągu tygodnia. Pandemia COVID-19 wpłynęła na spadek spożycia marihuany wśród nastolatków (Rys. 2).

W Europie spożycie marihuany w okresie pierwszej fali pandemii (2020-2021r.) utrzymywało się w przybliżeniu na stałym poziomie (wzrost jedynie w Holandii i we Francji) choć w pierwszych miesiącach pandemii miał miejsce wzrost o prawie 30%. W kolejnych miesiącach 2020r., spożycie tego produktu stopniowo zmniejszyło się. Dostępne wyniki mogą nie być w pełni wiarygodne, ponieważ w ostatnich latach nastąpił wzrost sprzedaży produktów „online”. Dotyczy to również sprzedaży narkotyków i substancji odurzających. Możliwość zachowania anonimowości

konsumentów w Internecie sprawia, że powstają jawne i ukryte punkty sprzedaży, następuje skrócenie łańcucha dostaw przy równoczesnym ograniczeniu interwencji ze strony organów ścigania.



Rys. 2. Odsetek nastolatków w USA potwierdzających korzystanie z marihuany w latach 2020-2021 (na podstawie www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html).

3. Substancje psychotropowe w farmakoterapii

W leczeniu depresji, stanów lękowych, nerwic, zespołu stresu pourazowego (PTSD) czy schizofrenii pacjentom podaje się substancje psychotropowe. Leki te można podzielić na 4 główne grupy: neuroleptyki (leki o działaniu przeciwpsychotycznym), anksjolityki, leki przeciwdepresyjne oraz psychoanaleptyki.

Depresja to choroba afektywna jednobiegunowa, objawiająca się obniżonym nastrojem, smutkiem, poczuciem beznadziejności, anhedonią, apatią, brakiem energii i motywacji oraz ogólnym spowolnieniem. Charakterystyczne jest dla niej utrzymywanie się objawów przez dłuższy czas. U pacjentów z depresją występuje niedobór serotoniny i dopaminy, a przyjmowanie leków o działaniu przeciwdepresyjnym ma na celu zwiększenie stężenia monoamin w szczelinie synaptycznej. Do podstawowych leków stosowanych w leczeniu depresji zalicza się leki hamujące wychwyty zwrotny neuroprzekaźników, w tym trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitrypylina) oraz selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (np. sertralina) lub noradrenaliny (np. reboksetyna). Dodatkowo można stosować inhibitory oksydazy monoaminowej (np. fenelzyna), leki o działaniu receptorowym (np. agomelatyna, mianseryna), leki o atypowym mechanizmie działania (np. tianeptyna). Leki te długotrwale stosowane znalazły zastosowanie w terapii zaburzeń obsesyjno – kompulsywnych i lękowo-depresyjnych, fobii społecznych, zespołu stresu pourazowego oraz lęków napadowych.

Leki anksjolityczne są stosowane w farmakoterapii zaburzeń lękowych, nerwic i depresji. Wykazują działanie uspokajające, nasenne, przeciwdrgawkowe oraz zmniejszające napięcie mięśniowe. Do leków przeciwłękowych zalicza się pochodne benzodiazepiny stosowane krótkotrwale w leczeniu zaburzeń lękowych. Efekt terapeutyczny po ich zastosowaniu może pojawić się bardzo szybko, jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem uzależnienia nawet przy krótkotrwałym przyjmowaniu niewielkich dawek. Ponadto stosuje się również pregabalinę, która stosowana jest w leczeniu krótko-, jak i długotrwałego zaburzenia lękowego uogólnionego w padaczkę. Nie wywołuje ona objawów odstawiennych. Hydroksyzyna jest antagonistą receptorów serotonergicznym 5-HT₂ oraz histaminowym H₁. Łagodzi objawy lęku i pobudzenia psychoruchowego, a równocześnie nie prowadzi do uzależnień. (Kończakowski 2020)

3.1 Rynek substancji psychotropowych na świecie

Według WHO (ang. World Health Organization), ponad 300 milionów osób na świecie choruje na depresję. W Europie ponad 5% mieszkańców zmaga się z tą chorobą, najwięcej Estończyków, Portugalczyków i Greków. W krajach mniej rozwiniętych liczba osób

zdiagnozowanych i leczonych jest niższa. Co roku około 500 tys. osób popełnia samobójstwo, przy czym w 65% przypadków wiąże się to z chorobą psychiczną, najczęściej z depresją. W grupie młodych osób (w wieku 15-29 lat) jest czwartą, najczęstszą przyczyną śmierci. Ponad 75% chorujących na depresję nie otrzymuje właściwego leczenia. Jednak coraz częstsze sięganie po tego typu leki jest związane z większą świadomością, wśród społeczeństw, występowania zaburzeń psychicznych i konieczności ich leczenia.

W ciągu ostatnich lat obserwuje się systematyczny wzrost sprzedaży leków antydepresyjnych. W Australii w latach 2000-2020 nastąpił 2,5-krotny wzrost liczby osób przyjmujących antydepresanty. W tym samym przedziale czasu w Niemczech stwierdzono 3-krotny wzrost spożycia tych leków. Z kolei w Wielkiej Brytanii w ostatnich tylko 10. latach dwukrotnie zwiększyła się liczba recept wypisywanych na leki przeciwdepresyjne (29 mln recept w 2005r. i 61 mln w 2015r.). Odmiennie wygląda analiza rynku środków uspokajających. Znaczny spadek konsumpcji tych leków miał miejsce m.in. w Australii, Danii, Estonii i w Niemczech. Trend wzrostowy sprzedaży leków uspokajających zaobserwowano m.in. w Czechach, Szwecji, Hiszpanii.

W USA leki przeciwdepresyjne są najczęściej stosowanymi lekami przez osoby w wieku 18-44 lat i sięga po nie co ósmy Amerykanin powyżej 12-go roku życia. Kobiety zażywają je częściej niż mężczyźni. W 2001 r. korzystało z nich 21% Amerykanek i 12% Amerykanów natomiast w 2010 r.: 26% Amerykanek i 15% Amerykanów. Te różnice obserwuje się już w grupie nastolatków. Z danych wynika, że największy trend wzrostowy w konsumpcji leków przeciwdepresyjnych (+40%) występował w grupie seniorów, powyżej 65 roku życia. Od połowy lat 90. XX w. do początku XXI w., obserwowano zwiększenie liczby nastolatków korzystających z tych leków. Jednak w 2004r. FDA (Food and Drug Administration) wydało oświadczenie o zwiększonej częstości prób samobójczych wśród młodzieży przyjmujących Prozac, Celexa, Luvox, Paxil i Zoloft. Decyzja ta wpłynęła na zahamowanie omawianej tendencji wzrostowej. W przypadku niektórych zaburzeń psychicznych przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych jest konieczne i nie można ich całkowicie wykluczyć z terapii. Wprowadzenie na rynek nowych produktów przyczyniło się do ponownego wzrostu konsumpcji wśród nastolatków. W latach 2015-2019 odnotowano, że liczba recept wypisywanych na leki przeciw depresji wzrosła o 38%.

W USA w ciągu ostatnich 20. lat zaobserwowano bardzo duży (+50%) wzrost konsumpcji anksjolityków przez nastolatków (10-19 lat) i dzieci (do 10 roku życia). W grupie dorosłych zaobserwowano zmniejszenie liczby osób przyjmujących te leki o 44%. Największy spadek dotyczył benzodiazepin, o 12% w ciągu 5 lat.

3.2 Rynek substancji psychotropowych w Polsce

Szacuje się, że około 8 mln dorosłych Polaków cierpi na różnego typu zaburzenia psychiczne, w tym około 1,5 mln osób trafia co roku na oddziały psychiatryczne. Jak przedstawiają badania EZOP I (Epidemiologia Zaburzeń Psychiatrycznych i Dostępność Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej) ponad 23% Polaków zmaga się przynajmniej z jednym zaburzeniem psychicznym. Jednak stosunkowo niska rozpoznawalność i leczenie depresji wynika m.in. z pewnej stygmatyzacji wszystkich chorób psychicznych. W społeczeństwie jest utrwalony stereotypowy obraz osoby chorej, jako niezdolnej do świadomego kierowania swoim postępowaniem, często agresywnej, o niskiej sprawności intelektualnej. Obraz ten powoli ulega zmianie a dowodem jest wzrost liczby osób leczących się. W latach 2013-2018, w placówkach POZ odnotowano 4-krotny wzrost liczby pacjentów, wśród których kobiety stanowiły 75%. W tym samym okresie, liczba recept wypisywanych na leki przeciwdepresyjne dla nastolatków (poniżej 18 roku życia) podwoiła się (z 16 na ponad 33 tys). W ciągu ostatnich pięciu lat, w Polsce nastąpił wzrost sprzedaży leków przeciwdepresyjnych o 5%, rok do roku. Taka „popularność” antydepresantów wiąże się nie tylko ze zmianą podejścia społeczeństwa do zaburzeń psychicznych i skutecznością tych preparatów w farmakoterapii ale także z ich stosunkowo niską ceną (zwłaszcza w porównaniu z kosztami psychoterapii). W Polsce lekiem pierwszego wyboru wśród antydepresantów jest sertalina.

3.3 Rynek substancji psychotropowych w trakcie pandemii Covid-19

Pandemia Covid-19 odcisnęła wielkie piętno na zdrowiu psychicznym niemal wszystkich mieszkańców Ziemi. Szczególnym obciążeniem dla psychiki młodych osób był czas bezpośrednio po

zamknięciu szkół (w Polsce - od drugiej połowy marca 2020 r.). Co trzeci polski nastolatek w wieku 13-17 lat negatywnie ocenił swoje zadowolenie i tyle samo przyznało, że pogorszyło się samopoczucie (według 18% - polepszyło się). Wśród respondentów 23% dziewczyn i 8% chłopców wskazywało na dość częste występowanie nastroju depresyjnego. Badania przeprowadzone na zlecenie „Fundacji „Dajemy Dzieciom Siłę” wykazało, że w okresie pierwszego lock-down'u co czwarte dziecko (ponad 27% respondentów) doświadczyło co najmniej jednej z form krzywdzenia (przemoc ze strony bliskich dorosłych, bycie świadkiem przemocy w domu, przemoc rówieśnicza, wykorzystanie seksualne). Do przemocy ze strony rówieśników przyznało się 15% osób badanych, a do przemocy ze strony bliskiej osoby dorosłej prawie 11%. Problemy, z jakimi musieli zmierzyć się m.in. młodzi ludzie w czasie pandemii, mogły więc wpłynąć na wzrostu spożycia alkoholu, narkotyków i substancji psychotropowych. (Makaruk i in. 2020; Pyżalski 2021)

W Polsce, w okresie pierwszej fali COVID-19, jedyną specjalizacją, w której odnotowano wzrost liczby przepisywanych recept była psychiatria (leki przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe i antydepresanty). W ciągu 2020 r. liczba wystawionych L4 spowodowanych zaburzeniami psychicznymi wzrosła o połowę i tym samym wzrosła liczba dni nieobecności w pracy (5 mln dni w drugim kwartale 2019 r. i 8,46 mln dni w drugim kwartale 2020 r.). Dane NFZ potwierdzają, że w okresie marzec- kwiecień 2020 (w porównaniu do analogicznego okresu 2019r.) sprzedaż środków uspokajających i nasennych oraz substancji przeciwpsychotycznych wzrosła o 24% a antydepresantów o 33%. Ponad 60% przypisywanych recept na substancje psychotropowe dotyczyły grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), w tym seryliny, escitalopramu, citalopramu i fluoksetyny.

Podobnie sytuacja miała się w innych krajach. We Francji, w okresie od marca do grudnia 2020r. sprzedaż antydepresantów, leków przeciwdepresyjnych, przeciw-psychotycznych wzrosła o ponad 20% w stosunku analogicznego czasu w latach 2018 i 2019. W USA, średnia sprzedaż wymienionych powyżej grup leków wzrosła również o około 21%, przy czym największy wzrost spożycia (+34%) dotyczył leków przeciwłękowych. Odnotowano, że największy wzrost konsumpcji (+50%) miał miejsce wśród osób młodych (w wieku 19-25 lat) a do najczęściej przepisywanych preparatów należał Prozac oraz Zoloft.

4. Podsumowanie

Pandemia COVID-19 nie wpłynęła na spadek produkcji w Europie konopi indyjskich i narkotyków syntetycznych, natomiast ograniczenia przemieszczania się spowodowały, że zmienił się charakter sprzedaży substancji odurzających. Spadła ich sprzedaż „uliczna”, a handel przeniósł się do Internetu. Według EMCDDA w Europie w czasie pandemii spożycie konopi indyjskich jest na stabilnym i wysokim poziomie. W porównaniu do okresu sprzed pandemii, wzrosła konsumpcja marihuany wśród dorosłych, które już wcześniej ją używały, natomiast nie przybyło nowych palaczy. Wśród osób młodych nie zauważono trendu wzrostowego. Niepokojący jest jednak fakt, że do konopi coraz częściej dodawane są wysoce toksyczne syntetyczne kannabinoidy. Pandemia COVID-19 wpłynęła również na znaczący wzrost sprzedaży leków psychotropowych, w tym antydepresantów. (Graupensperger et al. 2021; Vanderbruggen et al. 2020; Rabeea et al. 2021)

5. Literatura

AMERICA'S STATE OF MIND, U.S. trends in medication use for depression, anxiety and insomnia (2020): 3-13. (<https://www.express-scripts.com/corporate/americas-state-of-mind-report>)

A Report by Medco; America's state of mind: 5. (http://www.antonioacasella.eu/archipsy/Medco_2011.pdf)

Archives of Psychiatry and Physotherapy (2021) (www.statista.com)

Binkowska A, Brzezicka A (2020) Wpływ marihuany na aktywność elektryczną mózgu. Kosmos Problemy nauk biologicznych 69 (326): 219-232.

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020) European Drug Report; Trend and Developments: 8-19. (https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020_en)
- Graupensperger S, Fleming CB, Jaffe A (2021) Changes in young adults' alcohol and marijuana use, norms, and motives before to during the COVID-19 pandemic. *Journal of Adolescent Health* 68(4): 658-665.
- Kończakowski M (2020) Leki o działaniu psychotropowym. *Chemia Leków* (I): 82-129.
- Makaruk K, Włodarczyk J, Szredzińska R (2020) Fundacja Dajemy Dzieciom Siłę; Negatywne doświadczenia młodzieży w trakcie pandemii. Raport z badań ilościowych: 11-52.
- Malczewski A., Bezv M., Dalmata M., i in. (2020), Rport o Stanie Narkomanii w Polsce. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii: 7-11.
- National Institute on Drug Abuse, Percentage of adolescents reporting drug use decreased significantly in 2021 as the COVID-19 pandemic endured, 2021, (<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/percentage-adolescents-reporting-drug-use-decreased-significantly-2021-covid-19-pandemic-endured>)
- Narodowy Fundusz Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji (2020) NFZ o zdrowiu; Depresja: 6-15, 35. (<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja>)
- Pyżalski J (2021) Zdrowie psychiczne i dobrostan młodych ludzi w czasie pandemii COVID-19 – przegląd najistotniejszych problemów. *Dziecko krzywdzone. Teoria, badania, praktyka* 20(2): 92-115.
- Rabeea S, Merchant H, i. in. (2021) Surging trend in prescriptions and costs of antidepressants in England amid COVID-19. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 29: 217-221.
- Rymanowski M (2014) Konopie, przegląd zagadnień związanych z oznaczaniem sumarycznej zawartości delta-9-tetrahydrokannabinolu (D-9-THC) oraz kwasu delta-9 tetrahydrokannabinolowego (D-9-THCA-A). *Problemy kryminalistyki* 285(13).
- United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2021. Drug market trends: Cannabis, opioids: 22-33. (https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf); COVID-19 and drugs; impact outlook: 11 (https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_5.pdf)
- Vanderbruggen N, Matthys F (2020) Self-Reported Alcohol, Tobacco, and Cannabis Use during COVID-19 Lockdown Measures: Results from a Web-Based Survey *European Addiction Research* 26: 309-315.

18. Skład flory jelitowej a zdrowie człowieka

Composition of the intestinal flora and human health

Marta Wiejak^(1,2), Ilona Gęsikowska⁽¹⁾, Damian Pielorz⁽¹⁾, Ewa Adamek⁽³⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Zespół Sekcji Studenckich PTFarm Młoda Farmacja oddział Sosnowiec

⁽³⁾ Katedra i Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Adamek

Marta Wiejak: s78058@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: mikrobiom człowieka, dysbiozy, czynniki środowiskowe, homeostaza

Streszczenie

Mikrobiota jelitowa to istotny element ludzkiego organizmu, który spełnia bardzo ważne role nie tylko w procesach trawienia czy metabolizmie, ale - na co wskazują ostatnie badania - jest niezbędny do ukształtowania prawidłowej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Mikroflora stanowi zróżnicowany ekosystem, w skład którego wchodzi nie tylko wiele gatunków bakterii, ale również eukarioty, wirusy oraz archeony. Prawidłowa funkcja mikrobiomu umożliwia utrzymanie ochronnej homeostazy gospodarza. Zarówno mikrobiota jelitowa jak i jej metabolity posiadają zdolność do regulowania aktywacji ścieżki szlaku zapalnego i dlatego mogą być wykorzystywane jako nowe sposoby leczenia różnych dolegliwości. Niewłaściwą pracą mikroflory jelitowej stwierdzono u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego objawiającymi się w postaci biegunek, wzdęć i zaparci a także w zespole jelita drażliwego. Dotyczy to także u pacjentów, którzy cierpią na jednostki chorobowe, które wstępnie nie klasyfikujemy jako te związane z układem pokarmowym. Są to np. atopowe zapalenie skóry, zespół policystycznych jajników oraz zaburzenia psychiczne (depresja, schizofrenia) i neurorozwojowe (autyzm). Istnieje prawdopodobieństwo, że dysfunkcje mikrobiomu mogą wpływać na rozwój chorób cywilizacyjnych, m.in. na rozwój cukrzycy typu 2, otyłości, nadciśnienia, mogą także zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. Fakt odkrycia interakcji między florą jelitową a pojawieniem się symptomów niektórych chorób pozwolił na dopasowanie leczenia, które pozwala osiągnąć zadowalający efekt terapeutyczny.

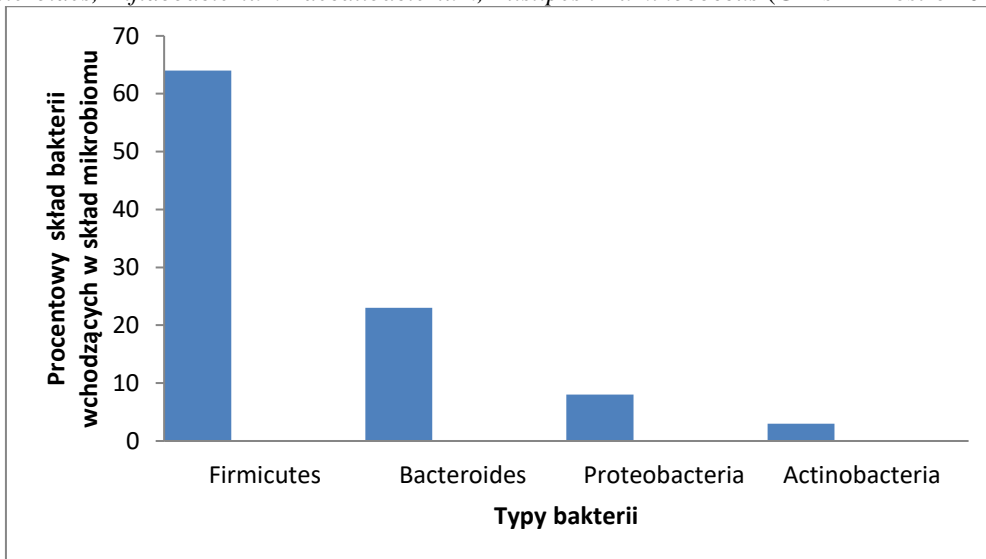
1. Wstęp

Całe życie na Ziemi wyewoluowało od wspólnego jednokomórkowego przodka, którego początek szacuje się na około 3,9 miliarda lat temu. W wyniku tej ewolucji powstał człowiek – organizm, którego prawidłowe funkcjonowanie jest możliwe dzięki symbiozie z bilionami bakteriami. Żywiciel wraz organizmami symbiotycznymi posiadają charakterystyczny dla siebie genom określany mianem „hologenomu”. Zbiorowe geny mikrobioty jelitowej są nawet 150 razy większe niż genomy organizmu w którym bytują. Wiele informacji, które pomogły w zrozumieniu synergicznych oddziaływań na linii człowiek – drobnoustroje odkryto w wyniku działań projektów takich jak zakończony w 2001 roku Human Genome Project, Human Microbiome Project czy Metagenome of Human Intestinal Tract. Kolonizacja drobnoustrojów w organizmie człowieka ogranicza się do szczególnych miejsc i są to: jama ustna, pochwa, skóra i niezwykle różnorodne po względem symbiontów jelita (Adak i Khan 2019).

2. Mikrobiom – charakterystyka

Mikroflora jelitowa stanowi integralną część ludzkiego organizmu. Same jelita, zbudowane z 200 – 300 m² śluzówki, mogą być kolonizowane przez dziesiątki bilionów drobnoustrojów (Adak i Khan 2019). Wraz z rozwojem procesów ewolucji, której podlegały drobnoustroje dochodziło do poszukiwania przez nie nowych możliwości zasiedlenia nisz, wcześniej nie wykorzystywanych w taki sposób. Dawało to nowe szanse pozyskiwania pokarmu z innych niż dotychczas źródeł. W wyniku tych przemian, a także wskutek zwiększenia kontaktów na linii człowiek/zwierzęta – środowisko, drobnoustroje skolonizowały zarówno powłoki ciała, ale także wiele miejsc w jego wnętrzu. Drobnoustrojami, które zasiedlają okresowo, albo przez całe życie organizm, są najczęściej saprofity i/lub komensale, a w szczególnych przypadkach - drobnoustroje chorobotwórcze (Glinski i Kostro 2015).

W organizmie dorosłego człowieka bytuje 150-170 gatunków bakterii. Według klasyfikacji taksonomicznej w skład tego mikrobiomu wchodzi także archeony, komórki eukariotyczne, wirusy i pasożyty. Środowisko jelit jest atrakcyjne dla symbiontów ze względu na bogactwo składników odżywczych, które tam występują (Adak i Khan 2019). Pomimo różnic pomiędzy jednostkami, w mikrobiomie człowieka zawsze występują przedstawiciele rodzajów *Eubacterium*, *Dorea*, *Bacteroides*, *Difidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Alistipes* i *Ruminococcus* (Glinski i Kostro 2015).



Rys. 1. Typy bakterii wchodzące w skład mikrobiomu człowieka (na podstawie Binek (2012))

W innej klasyfikacji, mikrobiom można podzielić na trzy odrębne enterotypy. Pierwszy z nich, typ *Bacteroides*, wykazuje działanie sacharolityczne i proteolityczne, a ponadto jest zaangażowany w produkcję witamin z grupy B (B₇, B₅ i B₂). Typ drugi, *Prevotella*, wpływa na degradację glikoproteiny mucynowej i również jest zaangażowany w syntezę witamin z grupy B (B₁ i B₉). Trzeci typ to *Ruminococcus*.

Człowiek nabywa swój mikrobiom już podczas urodzenia, a jego rozwój jest skorelowany z rozwojem organizmu człowieka. Istotnym elementem wpływającym na zmienność flory jelitowej jest spożywany pokarm (Adak i Khan 2019).

2.1 Czynniki wpływające na mikrobiom człowieka

Zróznicowanie a także jakość mikrobiomu człowieka zależy od organizmu gospodarza, w jakim bytuje oraz od tego w jakim otoczeniu funkcjonuje. Skład mikrobiomu nie jest stały w ciągu całego życia, podlega zmianom pod wpływem różnych czynników. Pierwszym z nich jest sposób porodu. Macica, w której dochodzi do rozwoju płodu, nie jest sterylna. Niektóre gatunki drobnoustrojów są również obecne w pępowinie, łożysku i w płynie owodniowym. Dzieci urodzone siłami naturalnymi posiadają mikroflorę jelitową zdominowaną przez gatunki wchodzące w skład

mikroflory pochwy matki, tzn. rodzaje *Lactobacillus* i *Prevotella*. U dzieci urodzonych w wyniku cesarskiego cięcia występuje mikroflora, w której dominują drobnoustroje bytujące na skórze, m.in. rodzaje *Streptococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium*. Istotnym elementem wpływającym na mikrobiom niemowląt jest sposób ich kamienia. U dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym zmienia się mikroflora jelit. Zwiększa się ilość taksonów prozapalnych i dochodzi do zwiększenia stosunku bakterii z rodzin *Lachnospiraceae* i *Bacteroidaceae* względem pozostałych rodzin. Taką zmienioną proporcję wymienionych bakterii stwierdzono w mikrobiomie dzieci z otyłością.

Karmienie piersią wzmacnia także układ odpornościowy dziecka, ponieważ w mleku matki obecne są oligosacharydy, wspomagające wzrost korzystnych dla rozwoju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

W przypadku pojawienia się wielu chorób, często pochopnie i niepotrzebnie stosujemy antybiotyki. To działanie również negatywnie wpływa na mikrobiom. Leki przeciwdrobnoustrojowe nie rozróżniają flory patogennej od tej, która bytuje w naszym organizmie i w rezultacie dochodzi do utraty obu rodzajów. We współczesnym świecie, nawet jeśli nie przyjmujemy antybiotyków ze wskazań lekarskich, to jesteśmy na nie narażeni na kontakt z nimi, np. wraz z pożywieniem. W przemysłowych farmach hodowlanych zwierząt antybiotyki stosuje się powszechnie i w nadmiernych ilościach. Tylko w latach 2011–2015 w Polsce ich sprzedaż wzrosła o 23%. Aby antybiotyk został wydalony z organizmu, musi być zachowany okres karencji, np. jeśli kurczak żyje 42 dni, to podawanie tego leku należy zakończyć na kilka-kilkadziesiąt dni przed ubojem. Ponadto, wśród producentów istnieje tzw. „szara strefa“, dotycząca nielegalnego zakupu antybiotyków, bez zezwolenia lekarza weterynarii. Od dwudziestu lat, na terenie Unii Europejskiej zabronione jest podawanie zwierzętom antybiotyków jako stymulatorów wzrostu, nie tylko w celu leczenia, ale w celu zwiększenia wzrostu i masy ich ciała.

Leki przeciwdrobnoustrojowe nie są jedynymi farmaceutykami, które zaburzają homeostazę mikroflory człowieka. Podobne efekty wywołują niektóre leki przeciwhistaminowe, przeciwzapalne czy inhibitory pompy protonowej (Dixit Chaudhari Dhotre 2021). W badaniu Maier i in. dotyczącym wpływu 1000 leków dostępnych w aptece na 40 szczepów bakterii tworzących mikrobiom jelitowy wykazano, że 24% leków hamuje wzrost co najmniej jednego szczepu. W przypadku leków przeciwpowietrznych odsetek leków o takim działaniu był większy (Maier et al 2018).

Kolejnym istotnym elementem wpływającym na modulowanie składu drobnoustrojów bytujących w jelitach jest dieta. Każde zmiany w niej, zarówno krótkotrwałe, jak i długotrwałe, wpływają na strukturę mikroflory jelitowej. Dieta powszechnie stosowana przez mieszkańców krajów wysokorozwiniętych związana z wysokim spożyciem cukrów i tłuszczu przy jednoczesnym znacznie zmniejszonym spożyciu błonnika, może zwiększyć ryzyko wystąpienia cukrzycy, otyłości i chorób układu sercowo-naczyniowego. Na kształtowanie się populacji drobnoustrojów mikrobiomu wpływają składniki pokarmowe, czyli węglowodany, białka, lipidy, błonnik i mikroelementy. Jeśli wraz z dietą nie będą dostarczane odpowiednie ilości błonnika, to mikrobiom przyczyni się do degradacji bariery śluzowej okrężnicy, co możliwe ataku patogenów.

Poza nawykami żywieniowymi istotny wpływ ma także styl życia. Stopień aktywności fizycznej, palenie tytoniu czy spożywanie alkoholu może negatywnie wpłynąć na skład i ilość mikrobiomu jelitowego i tym samym stanowić potencjalne ryzyko wystąpienia chorób (Dixit Chaudhari Dhotre 2021).

2.2 Mikroflora a homeostaza organizmu

Drobnoustroje mikrobiomu umożliwiają prawidłowy przebieg wielu reakcji metabolicznych w organizmie gospodarza. Przykładowo, mikroflora jelitowa uczestniczy w degradacji polisacharydów, ponieważ ludzki organizm nie posiada enzymów koniecznych do trawienia węglowodanów złożonych pochodzenia roślinnego. Ponadto odgrywa ważną rolę w syntezie i degradacji kwasów organicznych oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Obecność prawidłowej flory jelitowej stanowi ochronę przed bakteriami chorobotwórczymi. Prawidłowa flora jelitowa to taka, która jest zrównoważona pod względem populacji drobnoustrojów i tylko taka może korzystnie wpływać na organizm gospodarza. W przypadku gdy homeostaza jest

zaburzona, dochodzi do negatywnych zmian w metabolizmie gospodarza a te z kolei mogą prowadzić do rozwoju chorób przewlekłych (Kim et al 2019).

3. Dysbiozy

Brak równowagi w strukturze i funkcji mikroflory prowadzi do powstania dysbiozy. Obecnie ze względu na styl życia, stosowaną dietę oraz nadużywanie leków z różnych grup problem jest powszechny w wielu społeczeństwach (Kim et al 2019). Można wyróżnić trzy formy dysbiozy. Pierwsza dotyczy utraty prawidłowych organizmów należących do mikrobiomu, druga polega na nadmiernym wzroście organizmów chorobotwórczych, a trzecia dotyczy ogólnej utraty różnorodności drobnoustrojów. Wymienione formy nie wykluczają się nawzajem, co więcej mogą występować jednocześnie (Clemente et al 2018). Dysbioza mikroflory jelitowej jest ściśle związana z patogenezą wielu zaburzeń jelitowych, można do nich zaliczyć celiakie i zespół jelita drażliwego. Odpowiednio zbudowana mikroflora jelitowa hamuje wzrost bakterii chorobotwórczych ponieważ konkuruje z nimi o przestrzeń i zasoby (Kim 2019). Dysbiozy przewodu pokarmowego mogą także predysponować do powstawania zmian o charakterze nowotworowym. Dzieje się to na kilku płaszczyznach i obejmują, m.in. zaburzenia równowagi między procesami stymulującymi powstanie stanu zapalnego w komórce a procesami je hamującymi, uszkodzenia nabłonka przez toksyny produkowane przez niektóre mikroorganizmy i nadmierną proliferację komórek nabłonka (Wołkowicz i in. 2014).

Dysbiozy mogą oddziaływać na organizm człowieka nie tylko na poziomie przewodu pokarmowego i przejawiać się wyłącznie w postaci wystąpienia zaburzeń jego funkcjonowania ale także w postaci innych dolegliwości.

3.1 Przykłady zaburzeń wynikających z nieprawidłowej flory jelitowej Otyłość i cukrzyca

Występowanie otyłości, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych, jest coraz większe. Według danych w 2016 r. opublikowanych przez NCD Risk Factor Collaboration, w Polsce ponad połowa osób powyżej 20 roku życia miała nadwagę, przy czym wśród kobiet było to 53%, a wśród mężczyzn 68%. Wśród dorosłych, odsetek kobiet z otyłością stanowił 23% a wśród mężczyzn 25% (Departamentu Analiz i Strategii Narodowego Funduszu Zdrowia 2019). Oznacza to, że problem z nadwagą dotyczy znacznej części społeczeństwa. Zarówno nadwaga, jak i otyłość są czynnikami ryzyka rozwoju jednostek chorobowych, przede wszystkim cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego. Przyczyną otyłości nie jest - jak wcześniej przypuszczano - zaburzenie równowagi między nadmiernym spożyciem pokarmów, a wydatkowaniem energii. Obecnie, coraz większa część naukowców skłania się ku opinii, że regulacja masy ciała jest procesem niezwykle złożonym, na który składa się indywidualne przetwarzanie metaboliczne żywności, genetyka, styl życia oraz - szczególnie wrażliwy na zmianę diety - mikrobiom jelitowy (Dabke et al 2019). Stwierdzono, że u osób stosujących dietę roślinną, drobnoustroje wchodzące w skład mikrobiomu różnią się w składzie od mikroorganizmów, zasiedlających układ pokarmowy osób na tradycyjnej diecie, z dużym udziałem czerwonego mięsa. U drugich z wymienionych, dochodzi do rozwoju drobnoustrojów (*Alistipes*, *Bifidobacterium* i *Bacteroides*) oddziałujących na żółć i jednocześnie do ograniczenia liczby mikroorganizmów, powodujących rozkład węglowodanów złożonych, w tym błonnika (David et al. 2014). Niektóre kwasy tłuszczowe mogą wykazywać działanie przeciwdrobnoustrojowe, w związku z tym spożywanie dużej ilości tłuszczu również może negatywnie wpływać na skład flory jelitowej. W przypadku, gdy właściwa równowaga mikrobiomu organizmu zostaje zaburzona mogą wystąpić zaburzenia rytmu okołodobowego co sprzyja przybieraniu na wadze.

Wykazano, że wskutek mikrobiologicznej fermentacji w jelitach zawierających prawidłowy skład mikrobiomu, powstają metabolity zdolne do indukcji endogennych peptydów glukagonopodobnych. Jednym z nich jest GLP-1, który stymuluje rozkład glukozy w organizmie przez pobudzenie wydzielania insuliny z komórek β - wysp trzustki (Dabke et al. 2019).

Zaburzenia psychiatryczne i neuronalne

Skład mikroflory jelitowej może zmieniać się pod wpływem stresu i emocji. W takich sytuacjach dochodzi do uwalniania hormonów stresu lub neuroprzekazników, które wpływają na

zmianę składu (proporcji) mikrobiomu jelitowego. Stres powoduje również zwiększenie przepuszczalności jelit oraz zwiększenie aktywności autonomicznego układu nerwowego. Skutkuje to zwiększonym wydzielaniem soku żołądkowego i wpływem na motorykę jelit, odpowiedzialną za utrzymanie prawidłowego składu mikrobiomu. Mikroorganizmy zasiedlające jelita wytwarzają substancje neuroaktywne, m.in. melatoninę, acetylocholinę, histaminę i serotoninę. Wymienione związki mogą przedostać się przez błonę śluzową jelit do krwioobiegu, przenikać przez barierę krew-mózg i w ten sposób oddziaływać na ośrodkowy układ nerwowy (Malan-Muller et al 2018). W wyniku zaburzenia integralności bariery jelitowej, którą może zaburzać nieprawidłowa flora jelitowa, może także dochodzić do uwolnienia cytokin, aktywujących nerw błędny (Järbrink-Sehgal i Andreasson 2020). Przypuszcza się, że w ten pośredni sposób, nieprawidłowy mikrobiom może przyczynić się do rozwoju ryzyka wystąpienia zaburzeń i chorób psychicznych, w tym lęków, choroby otępiennej oraz chorób afektywnych jedno- i dwubiegunowych (Halverson i Alagiakrishnan 2020). U pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera stwierdzono istotne zmniejszenie różnorodności drobnoustrojów mikrobiomu w porównaniu do grupy kontrolnej, którą stanowiły zdrowe osoby. Ponadto, u chorych dochodziło do zmian w metabolizmie i szlakach transdukcji sygnału. Taka dysbioza może predysponować do wystąpienia aktywności immunologicznej i powstania ogólnoustrojowego zapalenia. Obecność osi jelito – mózg umożliwia komunikację na drodze neuronalnej, hormonalnej i immunologicznej między jelitami a mózgiem. Dlatego u pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera, u których mikrobiom nie jest w równowadze, możliwe jest powstawanie dodatkowych zmian patofizjologicznych w mózgu (Vogt et al. 2017).

Choroby autoimmunologiczne

W pewnych warunkach środowiskowych, dysbiozy mogą wywoływać choroby autoimmunologiczne, szczególnie u osób z określonym genomem. Odpowiedź immunologiczna pojawia się wówczas gdy dochodzi do rozprzestrzeniania epitopów i uwolnieniu antygenów co prowadzi do powstania reakcji zapalnej organizmu. Dzięki odkryciu wpływu mikrobiomu na rozwój chorób autoimmunologicznych możliwe jest podjęcie nowych metod leczenia, które mogą poprawić ilość i skład mikrobiomu. Zaobserwowano, że podanie chorym na reumatoidalne zapalenie stawów szczepu *Bacillus coagulans* spowodowało złagodzenie bólu. Przypuszcza się, że dochodzi do tego wskutek eliminacji drobnoustrojów prowokujących powstanie stanu zapalnego i wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych o działaniu prozapalnym (De Luca, Shoefeld, 2019).

Drobnoustroje z gatunku *L. casei* zmniejszają wydzielanie cząstek prozapalnych, m.in. interleukin (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17), interferonu (IFN- γ), czynnika martwicy nowotworów i cyklooksygenaza (COX-2). Stwierdzono to w doświadczalnym zapaleniu stawów, wywołanym u 6 – 8 tygodniowych samic szczura (modelu Lewisa) (So et al. 2008). Z kolei, podanie bakterii myszom ze skłonnością do tocznia 5 szczepów *Lactobacillus* (*Lactobacillus oris*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus johnsonii* i *Lactobacillus gasseri*) wpłynęło na złagodzenie objawów tocznia, zmniejszenie stanu zapalnego i umożliwiło odbudowanie bariery jelitowej. Wskazuje to, że podanie bakterii może zapobiegać postępowi choroby (Mu, Zhang, Liao i in. 2017).

4. Wnioski

Utrzymanie prawidłowego mikrobiomu stanowi podstawę zachowania homeostazy organizmu. Na mikroflorę jelitową wpływa wiele czynników. Na niektóre z nich mamy wpływ (m.in. dieta, stres, unikanie zbędnej antybiotykoterapii i leków nie antybiotykowych), na inne (rodzaj porodu, pokarm przyjmowany w okresie niemowlęcym, wiek czy środowisko w którym żyjemy) wpływu nie mamy. Postawnie dysbioz, czyli zaburzeń w składzie ilościowym i jakościowym mikrobiomu, może powodować rozwój wielu chorób. Najpowszechniejsze są dolegliwości ze strony układu pokarmowego ale najnowsze badania potwierdzają ich udział w powstaniu i pogłębianiu się cukrzycy, otyłości, chorób psychiatrycznych i neuronalnych, stanów zapalnych i chorób autoimmunologicznych. Dokładne poznanie związku pomiędzy mikrobiomem w tymi chorobami umożliwi zastosowanie nowych metod leczenia, uwzględniających osiągnięcie właściwego stanu mikrobiomu.

5. Bibliografia

- Adak A, Khan MR (2019) An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences* 76: 473–493.
- Asthana, S, Zetterberg H, Blennow K et al. (2017) Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific reports* 7(1): 13537.
- Binek M (2012) Mikrobiom człowieka–zdrowie i choroba. *Postępy Mikrobiologii* 51: 27-36.
- Clemente JC, Manasson J, Scher JU (2018) The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *British Medical Journal* 360: 5145.
- Dabke K, Hendrick G, Devkota, S (2019) The gut microbiome and metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation* 129(10): 4050–4057.
- David LA, Maurice CF, Carmody, RN et al. (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505(7484): 559–563.
- De Luca, F, Shoenfeld Y (2019) The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and experimental immunology* 195(1): 74–85.
- Departament Analiz i Strategii Narodowego Funduszu Zdrowia Cukier, otyłość – konsekwencje
Przegląd literatury, szacunki dla Polski Departament Analiz i Strategii NARODOWY
FUNDUSZ ZDROWIA
- Dixit K, Chaudhari D, Dhotre D et al. (2021) Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis. *Life Sciences* 278: 119622.
- Gliniski Z, Kostro K (2015) Mikrobiom-charakterystyka i znaczenie. *Życie Weterynaryjne* 90(07): 446-450.
- Halverson T, Alagiakrishnan K (2020) Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Annals of Medicine* 52(8): 423-443.
- Kim SK, Guevarra RB, Kim YT et al. (2019) Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 29(9): 1335-1340.
- Järbrink-Sehgal E, Andreasson A (2020) The gut microbiota and mental health in adults. *Current Opinion in Neurobiology* 62: 102-114.
- Maier L, Pruteanu M, Kuhn M et al. (2018) Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 555: 623–628.
- Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Raes J et al. (2018) The Gut Microbiome and Mental Health: Implications for Anxiety- and Trauma-Related Disorders. *OMICS A Journal of Integrative Biology* 22(2): 90-107.
- Mu Q, Zhang H, Liao X et al. (2017) Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome* 5: 73.
- So JS, Kwon HK, Lee CG et al. (2008) *Lactobacillus casei* suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Molecular Immunology* 45(9): 2690-2699.
- Wołkowicz, T, Januszkiewicz A, Szych J (2014) Mikrobiom przewodu pokarmowego i jego dysbiozy jako istotny czynnik wpływający na kondycję zdrowotną organizmu człowieka. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia* 66: 223-235.
- Vogt NM, Kerby RL , Dill-McFarland KA et al. (2017) Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific reports* 7: 13537.