

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2021

Redakcja naukowa

dr Jędrzej Nyćkowiak

dr hab. Jacek Leśny, prof. UPWR

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-66392-91-5)

ISBN (wydanie online 978-83-66743-37-3)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-66743-38-0)

Ilość znaków w książce: 455 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 11.4

Data wydania: maj 2021

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. Zalety i wady stosowania związków pochodzenia kannabinoidowego	7
<i>Izabela Banaszekiewicz, Grażyna Biała, Marta Kruk-Słomka</i>	
2. Zdrowy styl życia w cukrzycy ciężzowej	13
<i>Magdalena Dziewulska, Rafał Ziemiński, Tomasz Gęca, Arkadiusz Krzyżanowski</i>	
3. Stan wiedzy pracowników stacji sanitarno-epidemiologicznych na temat środowiskowych uwarunkowań zdrowia	19
<i>Grajek Mateusz, Paulina Jeszke, Klaudia Alcer, Karolina Sobczyk, Dorota Szałabska, Magdalena Kwarciać, Łukasz Olszewski, Agnieszka Białek-Dratwa</i>	
4. Cukrzyca ciężzarnych – wpływ na wzrost płodu i stan odżywienia noworodka	26
<i>Karcz Karolina</i>	
5. Ocena stanu wiedzy kobiet z zespołem policystycznych jajników na temat zaleceń żywieniowych w tym schorzeniu	32
<i>Sandra Kryska, Katarzyna Terlega</i>	
6. Ocena modelu stresu pourazowego indukowanego działaniem prądu elektrycznego u myszy	38
<i>Aleksandra Modrzewska, Ewa Kędzierska, Ewa Gibuła-Tarłowska, Jolanta Orzelska-Górka</i>	
7. Zespół stresu pourazowego - etiologia, objawy i możliwości farmakoterapii	46
<i>Aleksandra Modrzewska, Ewa Kędzierska, Ewa Gibuła-Tarłowska, Jolanta Orzelska-Górka</i>	
8. Wykorzystanie surowców roślinnych do produkcji różnych postaci leków roślinnych	54
<i>Damian Pielorz, Ewa Adamek</i>	
9. Zmiany zwyrodnieniowe i zapalne kręgosłupa	62
<i>Olga Pustelniak, Katarzyna Drelich, Maryla Kuczyńska, Małgorzata Drelich</i>	
10. Stosowanie leków przeciwbólowych – regulacje prawne	70
<i>Karolina Sobczyk, Agata Bula, Grajek Mateusz, Szałabska Dorota, Klaudia Alcer, Magdalena Kwarciać, Wiktoria Staśkiewicz, Agnieszka Białek-Dratwa</i>	
11. Przekazy reklamowe na rynku suplementów diety i leków OTC	77
<i>Karolina Sobczyk, Wiktoria Norberczyk, Grajek Mateusz, Szałabska Dorota, Magdalena Kwarciać, Agnieszka Białek-Dratwa, Klaudia Alcer, Wiktoria Staśkiewicz</i>	
12. Metody otrzymywania liposomów jako nośników substancji aktywnych	83
<i>Szkudlarek Agnieszka, Kokot Teresa</i>	
13. Bakteriofagi w leczeniu zakażeń antybiotykoopornymi szczepami bakterii	90
<i>Aleksandra Wichrowska, Joanna Banasiewicz</i>	
14. Bezpieczeństwo szczepień przeciwko grypie w ciąży	96
<i>Magdalena Zawiaślak, Marcin Zaniuk, Kaja Karakuła, Patryk Zimnicki, Marta Kozłowska</i>	
15. Nowe metody farmakoterapii COVID-19	103
<i>Magdalena Zawiaślak, Kaja Karakuła, Marta Kozłowska, Marcin Zaniuk, Patryk Zimnicki</i>	
16. Wybór metody histerektomii we współczesnej ginekologii operacyjnej – przegląd literatury	109
<i>Ziemiński Rafał, Oleszczuk Rafał, Kozińska Iga, Dziewulska Magdalena, Semczuk-Sikora Anna</i>	
17. Terapia pisaniem – panaceum czy placebo? Zastosowanie pisania ekspresywnego w zaburzeniach odżywiania.	116
<i>Żaneta Żaczek</i>	
18. Wdzięczność w kontekście zdrowia – przegląd badań	121
<i>Żaneta Żaczek</i>	

Przedmowa

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

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 najmłodsi 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. Zalety i wady stosowania związków pochodzenia kannabinoidowego

Advantages and disadvantages of using cannabinoid compounds

Izabela Banaszkiewicz, Grażyna Biała, Marta Kruk-Słomka

Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
ul. Witolda Chodźki 4A 20-093 Lublin

Izabela Banaszkiewicz: izabella.banaszkiewicz@gmail.com

Słowa kluczowe: kannabinoidy, układ endokannabinoidowy, Cannabis, medyczna marihuana

Streszczenie

Konopie (Cannabis) są obecnie jedną z najbardziej kontrowersyjnych roślin w medycynie XXI wieku. Wciąż nieustannie trwa, trwa i pewnie będzie trwał okres walki pomiędzy przeciwnikami i zwolennikami konopi. Z jednej strony badania przedkliniczne i kliniczne potwierdzają korzyści lecznicze przetworów konopi (m.in. marihuany), z drugiej strony ze względu na ich właściwości odurzające pojawiają się obawy co do „niemedycznego” celu ich stosowania. Zazywanie okazjonalne przetworów konopi nie powoduje wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Regularne używanie marihuany i innych przetworów konopi wiąże się jednak z powstaniem tolerancji na ich działanie, a także z ryzykiem rozwoju uzależnienia psychicznego, czy tzw. zespołu amotywacyjnego. Z drugiej strony, badania naukowe potwierdzają skuteczność terapeutyczną zarówno związków izolowanych z konopi, jak i tych syntetyzowanych na ich wzór, w wielu jednostkach chorobowych, m.in. chorobach neurodegeneracyjnych, padaczce, stwardnieniu rozsianym, nowotworach. Biorąc pod uwagę powyższe dane trudno jest w jednoznaczny sposób ocenić wpływ marihuany na organizm ludzki. Opierając się jednak na twardych dowodach naukowych warto mieć świadomość, że umiejętnie i rozsądne wykorzystanie związków pochodzenia kannabinoidowego otwiera drzwi dla farmakoterapii wielu chorób.

1. Wstęp

Konopie są roślinami użytecznymi w wielu cywilizacjach od wieków. Wykorzystywano je w celach przemysłowych, kosmetycznych, spożywczych, religijnych i oczywiście medycznych. Pierwsze wzmianki o wykorzystywaniu konopi pochodzą sprzed 10 000 lat p.n.e. Obecnie popularna marihuana, pozyskiwana z konopi (Cannabis sativa, Cannabis indica lub mniej znanej odmiany Cannabis ruderalis), jest jedną z bardziej kontrowersyjnych roślin w medycynie XXI wieku... Wciąż toczy się „walka na argumenty” pomiędzy przeciwnikami i zwolennikami konopi. Z jednej strony badania przedkliniczne i kliniczne potwierdzają jej korzyści lecznicze, z drugiej strony ze względu na swoje właściwości odurzające pojawiają się uzasadnione obawy co do „niemedycznego” celu jej stosowania.

1.1 Mechanizm działania związków pochodzenia kannabinoidowego

Specyficzne substancje biologicznie czynne zawarte w roślinie Cannabis odpowiadają za jej efekty farmakologiczne - w roślinie tej zidentyfikowano ponad 85 związków biologicznie czynnych zwanych fitokannabinoidami. Pierwszym zidentyfikowanym fitokannabinoidem był Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC), którego poznanie umożliwiło odkrycie i syntezę kolejnych kannabinoidów, takich jak: Δ^8 -tetrahydrokannabinol, kannabidiol (CBD) - bez właściwości psychoaktywnych, kannabichromen, kannabigerol i wielu innych. Fitokannabinoidy ze względu na łatwą dostępność i wyraźny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (działanie euforyzujące i halucynogenne) były głównie kojarzone z problemem narkomanii, jednak jak już wspomniano, obecnie perspektywy wykorzystywania tych związków w medycynie są dużo bardziej szersze i efektywne.

Intensywne badania nad związkami czynnymi konopi, kannabinoidami, doprowadziły do odkrycia mechanizmów, przez które one działają na organizm ludzki. Kannabinoidy swoje efekty

farmakologiczne wywierają przez tzw. *układ endokannabinoidowy* (ang. endocannabinoid system, ECS).

- ECS jest jednym z najważniejszych układów w organizmie ludzkim. W jego skład wchodzi:
- receptory kannabinoidowe (CB), CB1 oraz CB2. Receptory CB należą do rodziny receptorów metabotropowych, połączonych z białkiem G, których lokalizacja w organizmie determinuje efekty farmakologiczne w wyniku ich pobudzenia poprzez syntetyczne lub naturalne ligandy. Receptory CB1 i CB2 rozmieszczone są praktycznie w każdej części ludzkiego ciała, zarówno ośrodkowo, jak i na obwodzie, co powoduje, że związki działające poprzez receptory CB: naturalne kannabinoidy (tzw. endokannabinoidy), roślinne kannabinoidy (wspomniane już fitokannabinoidy) oraz syntetyczne kannabinoidy są w stanie działać w sposób wielokierunkowy. Receptory CB1 zlokalizowane są głównie w błonie presynaptycznej neuronów w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Największa gęstość receptorów znajduje się w hipokampie, układzie limbicznym, mózdzku i korze mózgowej oraz rdzeniu kręgowym. Efekty farmakologiczne wynikające z pobudzenia receptorów CB1 obejmują m. in.: neuroprotekcję, hamowanie odczuwania bólu, pobudzenie apetytu, poprawę nastroju i euforię. Z kolei receptory CB2 umiejscowione są na powierzchni komórek układu immunologicznego m. in. limfocytów, makrofagów, komórek „naturalnych zabójców” (tzw. natural killer, NK). Pobudzenie receptorów CB2 odpowiada za efekt immunomodulujący w postaci zmiany odpowiedzi komórek immunologicznych na cytokiny oraz wpływ na produkcję cytokin, np. zmniejszenie ilości cytokin prozapalnych, a podwyższenie przeciwwzapalnych;
 - endokannabinoidy – endogenne ligandy dla receptorów CB, np. etanolamid arachidonoilu (AEA, anandamid) i 2-arachidonylglicerol (2-AG). Synteza endokannabinoidów następuje chwilę po zadziałaniu bodźca (tzw. synteza „na żądanie”); szybko są one jednak rozkładane.
 - enzymy syntetyzujące i rozkładające endokannabinoidy w organizmie.

Biorąc pod uwagę powyższe, uważa się, że ECS może modulować funkcje zarówno ośrodkowego układu nerwowego, jak i wielu pozostałych układów, m.in. pokarmowego, hormonalnego, rozrodczego, immunologicznego. Tak szeroki wpływ związków kannabinoidowych na organizm powoduje, że zawsze trzeba brać pod uwagę korzyści i skutki uboczne związane z ich stosowaniem (Demuth i Molleman 2006; Howlett et al. 2004).

2. Zastosowanie związków pochodzenia kannabinoidowego

2.1 Używanie konopi w celach niemedycznych

Do najbardziej popularnych przetworów konopi, stosowanych w celach niemedycznych (narkotycznych), należą: marihuana oraz haszysz.

Marihuana (inaczej zwana: trawką, maryską, gandzią, marianem, ziołem, grass, samosieją) są to wysuszone i pokruszone liście i kwiatostany żeńskie, które w zależności od odmiany konopi oraz warunków uprawy, zawierają średnio od 1 do 8% Δ^9 -THC.

Haszysz (inaczej zwany: haszyszem, afganem, grudą, plasteliną, piaskiem, czekoladą) jest to substancja otrzymywana ze zlepionej i sprasowanej żywicy, która zawiera średnio od 20 do nawet 50% Δ^9 -THC.

Zażywanie okazjonalne przetworów konopi nie powoduje wystąpienia poważnych działań niepożądanych, jednak przewlekłe ich stosowanie jest już dość szkodliwe dla organizmu.

Jednorazowe przyjęcie związków zawartych w konopiach, zażywanych w różnych postaciach, prowadzi najczęściej do znacznego odhamowania ośrodkowego układu nerwowego. Efekt ten przebiega w dwóch fazach: faza euforii, efekty występują zwykle po 15-30 minutach oraz fazy halucynacji. Natomiast *regularne* używanie marihuany i innych przetworów konopi wiąże się z powstaniem tolerancji na ich działanie, a także z ryzykiem powstania uzależnienia i rozwoju tzw. zespołu amotywacyjnego. Tolerancja rozwija się powoli i objawia się obniżeniem siły działania kannabinoidów. W związku z tym, następuje konieczność zwiększenia dawki w celu uzyskania tego samego efektu (np. euforii, pobudzenia, halucynacji). Dodatkowo rozwija się uzależnienie. Psychiczne uzależnienie od kannabinoidów nie jest zbyt silne, a uzależnienie fizyczne nie występuje

wcale. Główne objawy odstawienne, które mogą się pojawić u osób często zażywających przetwory konopi to nudności, dysforia, potliwość, tachykardia, drażliwość, nerwowość, senność lub pobudzenie, dezorientacja, drżenia, a także spadek apetytu i masy ciała. Objawy nie są jednak na tyle nasilone, aby stanowiły przymus przyjęcia kolejnej dawki substancji. Po odstawieniu kannabinoidów mogą również występować zjawiska zwane flash back. Jest to nagłe pojawienie się (powrót) przywidzeń, doznanych wcześniej w okresie psychozy po zażyciu danej substancji. Co więcej, pojawianie się zjawiska flash back nie kończy się wraz z okresem zespołu odstawiennego, ale może trwać do kilku lat. Przewlekłe stosowanie konopi wywołuje również inne poważne zmiany psychiczne. Następuje osłabienie pamięci, zwłaszcza krótkotrwałej, pojawiają się problemy z uczeniem się, koncentracją i przyswajaniem nowych informacji. Omawiając niekorzystny wpływ związków kannabinoidowych na układ nerwowy i psychikę człowieka, należy w tym miejscu również wspomnieć o występowaniu często tzw. zespołu amotywacyjnego lub zespołu wypalenia. Jest to stan, w którym, jak sama nazwa wskazuje, osoba traci poczucie planów życiowych, przestaje dążyć do swoich celów, zaniedbuje się pod względem higieny osobistej i wyglądu, zanika umiejętność nawiązywania kontaktu z ludźmi. Kontrowersyjną sprawą jest również kwestia wpływu związków kannabinoidowych na rozwój schizofrenii. Z jednej strony jest mało prawdopodobne by same konopie wywołały schizofrenię, jednak na podstawie obserwacji można twierdzić, że zażywanie przetworów konopi u osób genetycznie predysponowanych do wystąpienia schizofrenii lub już zdiagnozowanych w tym kierunku, może nasilić jej objawy.

Warto wspomnieć, że w 1995 roku pojawił kontrowersyjny raport Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) pt. „Implikacje zdrowotne używania konopi: Analiza porównawcza zdrowotnych i psychologicznych skutków używania alkoholu, konopi, nikotyny i opiatów”. Stwierdzono, że ryzyko jakie niosą ze sobą inne używki typu: etanol, nikotyna i opioidy, jest o wiele większe niż w przypadku stosowania konopi. Jednak po pierwsze raport WHO nie wymieniał zespołu amotywacyjnego jako nowego zespołu chorobowego, ale jako stan występujący u regularnych palaczy z permanentnym odurzeniem. Dodatkowo należy też pamiętać o innej teorii, która sugeruje, że mimo braku silnego potencjału uzależniającego związków kannabinoidowych, przetwory konopi są niestety wstępem do sięgania po tzw. „twarde narkotyki”, których potencjał uzależniający jest już bardzo wysoki i niebezpieczny dla życia (Rutkowska i Jamontt, 2005; Siudem i in. 2015). Obecnie WHO zmieniło swoje stanowisko wobec stosowania marihuany w celach leczniczych, jak i jej potencjału uzależniającego. Już w sierpniu 2018 roku, po ukazaniu się zaleceń z czterdziestego posiedzenia Komisji Ekspertckiej Światowej Organizacji Zdrowia ds. Uzależnień (ECDD), proponowano pewne zmiany. Od stycznia 2019 r. WHO oficjalnie zmieniła swoje rekomendacje dotyczące klasyfikacji konopi; zaklasyfikowano określone preparaty kannabinoidowe do innych, łagodniejszych kategorii, jeśli chodzi o Grupy Jednolitej Konwencji Organizacji Narodów Zjednoczonych (ONZ) ds Narkotyków i Substancji Odurzających, np. dokonano przesunięcia z grupy IV (najbardziej restrykcyjnej) do I lub II (<https://cannabigold.pl>), (<https://www.who.int>).

2.2. Stosowanie związków pochodzenia kannabinoidowego w celach medycznych

Jak już wspomniano związki kannabinoidowe wykazują działanie wielokierunkowe na organizm ludzki. Stosowane bez istotnej potrzeby wywołują poważne szkody dla organizmu ludzkiego, ale w określonych sytuacjach, pod ścisłą kontrolą lekarską, mogą być cennymi lekami. Badania naukowe potwierdziły skuteczność terapeutyczną związków działających poprzez ich wpływ na receptory CB w wielu jednostkach chorobowych. Poniższa tabela prezentuje możliwe i potencjalne terapeutyczne efekty wykorzystania związków kannabinoidowych w leczeniu (Tab. 1.) (Grotenhermen i Müller-Vahl 2012; Kazula 2009; Motyka i Marcinkowski 2014; Tkaczyk i in. 2012).

Duże zainteresowanie dotyczące medycznego zainteresowania konopiami wiąże się z jednej strony z szerokim wachlarzem możliwości zastosowania ich w wielu schorzeniach oraz z relatywnie dość dużym bezpieczeństwem stosowania, biorąc pod uwagę niską toksyczność związków kannabinoidowych. Jednak zawsze należy pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić po każdym preparatach farmaceutycznych zawierających związki kannabinoidowe (Tab.2) (Grotenhermen i Müller-Vahl 2012; Kazula 2009; Motyka i Marcinkowski 2014; Tkaczyk i in. 2012).

Tab. 1. Potencjalne terapeutyczne efekty stosowania związków kannabinoidowych.

<i>Potencjalny efekt terapeutyczny</i>	<i>Zastosowanie w klinice</i>
<i>Działanie neuroprotekcyjne - działanie przeciwtleniające i ochronne na komórki nerwowe</i>	leczenie chorób neurodegeneracyjnych, jak: choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, płasawica Huntingtona
<i>Działanie przeciwbólowe</i>	zwalczanie silnych bólów nowotworowych, neuropatycznych oraz dotkliwych dolegliwości bólowych w fibromialgii i stwardnieniu rozsianym
<i>Działanie przeciwnowotworowe -indukcja apoptozy i hamowanie angiogenezy</i>	leczenie nowotworów złośliwych, głównie mózgu i piersi, jak i ich przerzutów
<i>Działanie przeciwdrgawkowe</i>	leczenie padaczki z napadami częściowymi i uogólnionymi toniczno-klonicznymi
<i>Poprawiające łaknienie</i>	w zaburzeniach odżywiania u chorych na nowotwory, w anoreksji, czy w przebiegu AIDS
<i>Działanie hamujące perystaltykę i sekrecję w przewodzie pokarmowym</i>	zastosowanie w chorobie wrzodowej i osłabieniu zwieracza przełyku
<i>Działanie przeciwwymiotne</i>	łagodzenie uporczywych nudności i wymiotów podczas leczenia chorych onkologicznych po emetogenicnej chemioterapii, odpornej na standardowe leczenie
<i>Działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe</i>	próby leczenia jaskry
<i>Działanie przeciwmigrenowe</i>	w celu zapobiegania i łagodzenia ataków migreny
<i>Działanie łagodzące świąd skóry - hamowanie syntezy cytokin prozapalnych i łagodzenie histaminozależnego świądu</i>	ograniczenie stanu zapalnego skóry występującego w rozmaitych dermatozach, np. w atopowym zapaleniu skóry

Tab. 2. Efekty uboczne stosowania leków na bazie konopi.

Lek:	Działania niepożądane	Przeciwwskazania
<i>Preparaty farmaceutyczne zawierające w składzie związki kannabinoidowe</i>	suchość w ustach, zmęczenie, senność, zawroty głowy, dezorientacja, osłabienie koncentracji, zaburzenia pamięci, halucynacje; biegunka, przyspieszony rytm serca, wzmożony apetyt, możliwość silniejszych zawrotów głowy	osoby poniżej 18 r.ż., alergia na kannabinoidy, kobiety w ciąży oraz karmiące, mężczyźni planujący założyć rodzinę, uszkodzenie nerek, wątroby bądź serca, rozpoznane w rodzinie choroby psychiczne - zwłaszcza schizofrenia

2.2 Zarejestrowane preparaty farmaceutyczne na bazie konopi na świecie.

The United States Pharmacopeia zawiera listę akceptowalnych produktów medycznych aktualizowaną co roku, a konopie zostały tam zapisane w jej pierwszych wydaniach. Jak już wspomniano, wykorzystywanie konopi w celach m.in. medycznych sięga czasów starożytności. Co ciekawe, w Stanach Zjednoczonych leki z konopi były powszechnie przepisywane w XIX wieku, a prestiżowe czasopismo naukowe tak opisywało konopie: „Konopie stosowane w odpowiedni sposób są jednym z najcenniejszych lekarstw, jakie posiadamy.” Takie stanowisko dotrwało do 1941 roku, kiedy to marihuan została wycofana z Farmakopei Amerykańskiej.

Wielki powrót konopi do medycyny nastąpił pod koniec lat 60-tych XX wieku, na tyle skutecznie by zapoczątkować szereg badań na potencjalnym terapeutycznym zastosowaniu tej rośliny. Obecnie na światowym rynku farmaceutycznym istnieją następujące preparaty zawierające czynne składniki konopi: NABILON, DRONABINOL, NABIXIMOLS oraz EPIDIOLEX.

- Nabilon (Cesamet) - był pierwszym lekiem zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do użytku medycznego. Kapsułki do podania doustnego zawierają

w swoim składzie organiczny związek z grupy syntetycznych kannabinoidów, budową chemiczną zbliżony do Δ^9 -THC, jednak powoduje on mniej działań ubocznych. Nabilon jest powszechnie dostępny w Kanadzie i wskazany jest dla pacjentów jako pomocniczy lek przeciwwymiotny w chemioterapii lub poprawiający łaknienie w anoreksji, oraz u osób cierpiących na chorobę Parkinsona i fibromialgię. Lek znajduje również zastosowanie w duszności w przebiegu stwardnienia rozsianego oraz do łagodzenia chronicznych bólów różnego pochodzenia.

- Dronabilon (Marinol) - posiada podobne efekty farmakologiczne i wskazania medyczne jak Nabilon. Dostępny na receptę w kilkunastu krajach, m.in. w USA, Holandii czy w Niemczech. Stosuje się go w leczeniu nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii, jako środek wzmagający apetyt u chorych na AIDS, oraz jako lek przeciwbólowy uśmierzający ból o różnej etiologii, m. in. w bólach pochodzenia nowotworowego, pooperacyjnych i przewlekłych.
- Nabiximols (Sativex) - jest pierwszym specyfikiem na bazie marihuany zarejestrowanym w Europie. Lek dostępny jest na receptę w większości krajów świata (również w Polsce). Sativex zawiera standaryzowany ekstrakt z konopi indyjskich, którego głównymi czynnikami składnikami są Δ^9 -THC i CBD. Lek podawany jest w postaci aerozolu w celu łagodzenia spastycznych oraz neuropatycznych dolegliwości bólowych, np. w stwardnieniu rozsianym czy nowotworach. Każda aplikacja doustnego aerozolu zawiera ustaloną dawkę substancji aktywnych: 2,7 mg Δ^9 -THC i 2,5 mg CBD, co umożliwia dokładne dawkowanie oraz osiągnięcie efektu terapeutycznego bez jednoczesnego efektu psychoaktywnego.
- Epidiolex - jest najnowszym preparatem dopuszczonym do użytku przez FDA w 2018 r. Płyn doustny zawiera wystandaryzowaną, terapeutyczną dawkę CBD (98-99%). Jednocześnie FDA przyznała Epidiolexowi statut leku sierociego stosowanego w terapii dwóch rodzajów padaczek: zespołu Dravet (ciężka monokloniczna padaczka niemowląt) i zespołu Lennox-Gastauta (lekooporna padaczka dziecięca).

Inne: W Holandii zarejestrowane są również inne leki zawierające w swoim składzie czynne związki kannabinoidowe. Są to preparaty farmaceutyczne zawierające suszone kwiatostany wybranych konopi. Funkcjonują one na holenderskim rynku farmaceutycznym pod nazwą: Bedrobinol, Bedrocan, Bedicol, Bedica w zależności od składu procentowego substancji czynnych: Δ^9 -THC i CBD (Rogowska-Szadkowska 2016), (<https://www.epidiolex.com>), (<https://www.canna.bimed.pl>), (<https://www.medycznamarihuana.pl>).

2.3 Stanowisko Polski w sprawie kannabinoidowych preparatów farmaceutycznych

W Polsce pierwszym i jedynym lekiem typu kannabinoidowego, dopuszczonym do obrotu, był Sativex. Sativex jest dostępny od grudnia 2012 na receptę z wtórnikami, w cenie bardzo wysokiej, ok. 2000-3000 PLN/miesiąc kuracji. Niestety lek jest nierefundowany w naszym kraju. Wskazania do stosowania obejmują łagodzenie umiarkowanych oraz ciężkich objawów spastyczności u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, u których stosowanie innych leków okazało się nieskuteczne.

W październiku w 2018 roku, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał zgodę na wprowadzenie na rynek polski pierwszego surowca pochodzącego z konopi medycznych, w postaci suszu tzw. medyczną marihuanę. Od 17 stycznia 2019 roku susz sprowadzany jest do Polski przez Spektrum Cannabis, członka kanadyjskiej grupy Canopy Growth Corporation. Jest to jedyna firma, która od Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL) otrzymała zgodę na obrót konopnym suszem w Polsce.

Polish Institute of Medical Cannabis (PIMC) zarejestrowanym na rynku surowcem farmaceutycznym Cannabis sativa L. jest susz kwiatostanów roślin żeńskich, dostępny w opakowaniach: 5 oraz 10 g. Suszone konopie są dostępne w postaci suszonych kwiatów w całości (kwiatostany) lub mielonych (preparowanych). Jest to susz otrzymywany z hodowli laboratoryjnych, zawierający ściśle określoną zawartość substancji czynnych: ok. 19% Δ^9 -THC oraz mniej niż 1% CBD. Maksymalna zawartość Δ^9 -THC, jaką można osiągnąć w takiej hodowli wynosi 26%, co wpływa na zdecydowanie na bezpieczeństwo tego preparatu. Preparaty farmaceutyczne konopi dostępne

są w trzech wariantach w zależności od proporcji pomiędzy Δ^9 -THC a CBD. Wariant pierwszy: przeważający skład Δ^9 -THC; wariant drugi: wyrównany stosunek Δ^9 -THC do CBD oraz wariant trzeci: dominujący skład CBD.

Zgodnie z przyjętymi wytycznymi susz konopny do aptek może być zamawiany z określonych hurtowni po okazaniu prawidłowo wypisanej recepty. Otrzymany susz konopny będzie wykorzystywany do wytwarzania leku recepturowego w aptece. Lek recepturowy jest pełnopłatny, podlega opodatkowaniu 23%, a ostateczna cena dla pacjenta zależy od indywidualnej marży aptecznej. PIMC udostępnił także wzór recepty na medyczne konopie oraz podał zasady, w jaki sposób prawidłowo wypisać taką receptę. Każdy lekarz uprawniony do wystawiania recept Rpw, może wypisać receptę na konopie medyczne (produkt z grupy 1-N).

Receptę na medyczną marihuanę mogą otrzymać pacjenci chorujący m.in. na: stwardnienie rozsiane, padaczkę oporną na leki, pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym lub bólem nowotworowym. Warto jednak podkreślić, że aktualnie nie ma zamkniętej listy rekomendowanych wskazań lekarskich do zażywania medycznej marihuany. Lekarz na podstawie obecnej wiedzy i doświadczenia oraz indywidualnych objawów, stanu psycho-fizycznego pacjenta, decyduje o konieczności podjęcia terapii z użyciem medycznej marihuany.

Warto również wspomnieć w tym miejscu, że PIMC zajmuje się obecnie dodatkowo certyfikowaną edukacją personelu medycznego z zakresu roli marihuany w medycynie. Eksperti z PIMC organizują i prowadzą szkolenia dla farmaceutów i lekarzy, dotyczące tego „nowego” surowca, możliwości sporządzania z niego leku recepturowego czy prawidłowo wypisywanej recepty (Rogowska-Szadkowska, 2016), (<https://www.medycznamarihuana.pl>).

3. Podsumowanie

Konopie ze względu na zawartość specyficznych związków aktywnych – kannabinoidów były znane ludzkości od stuleci. Służyły nie tylko do celów przemysłowych i narkotycznych, ale także leczniczych. Burzliwa historia ich stosowania sprawiła, że na wiele lat ich działanie terapeutyczne nie było poddane wnikliwym badaniom. Obecnie wiadomo, że produkty konopne mają wielki potencjał medyczny i mogą się okazać swoistą bronią w walce z wieloma chorobami. Ważne jest jednak, aby w sposób rozsądny i rzetelny powyższy potencjał wykorzystać w leczeniu...

4. Literatura

- Demuth DG, Molleman A (2006) Cannabinoid signaling. *Life Sciences* 78 (6): 549-563.
- Grotenhermen F, Müller-Vahl K. (2012) The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Arzteblatt international* 109(29-30): 495-501.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR i in. (2004) Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 47: 345-358.
- <https://www.cannabismed.pl>
- <https://cannabigold.pl>
- <https://www.epidiolex.com>
- <https://www.medycznamarihuana.pl>
- <https://www.who.int>
- Kazula A (2009) Zastosowanie naturalnych kannabinoidów i endokannabinoidów w terapii. *Postępy farmakoterapii* 65(2): 147-160.
- Motyka M, Marcinkowski TJ (2014) Używanie pochodnych konopi. Część II. Zastosowanie w medycynie vs. konsekwencje zdrowotne. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 95(1): 21-27.
- Rogowska-Szadkowska D (2016) *Medyczna Marihuana. Historia hipokryzji*. Wydawnictwo Krytyki Politycznej, Warszawa
- Rutkowska M, Jamontt J (2005) Rola układu kannabinoidowego w fizjologii i patofizjologii ośrodkowego układu nerwowego. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 14(6): 1243-1252.
- Siudem P, Wawer I, Paradowska K (2015) Konopie i kannabinoidy. *Farmacja Współczesna* 8: 1-8.
- Tkaczyk M, Florek E, Piekoszewski W (2012) Marihuana i kanabinoidy jako leki. *Przegląd Lekarski* 69(10): 1095-1097.

2. Zdrowy styl życia w cukrzycy ciążowej

Healthy lifestyle in gestational diabetes

Magdalena Dziewulska, Rafał Ziemiński, Tomasz Gęca, Arkadiusz Krzyżanowski

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr n. med. Tomasz Gęca

Magdalena Dziewulska: ddkmgd@gmail.com

Słowa kluczowe: ciąża, dieta, aktywność fizyczna, GDM

Streszczenie

Cukrzyca ciążowa (GDM) to jedna z najczęściej diagnozowanych patologii ciąży i jest definiowana jako zaburzenie tolerancji węglowodanów powodujące zwiększenie stężenia glukozy we krwi, które po raz pierwszy zostało rozpoznane w ciąży. GDM zwiększa ryzyko powikłań długo- i krótkoterminowych zarówno dla matki, jak i dla płodu. Dieta i aktywność fizyczna mają kluczowe znaczenie dla postępowania w cukrzycy ciążowej pomagając osiągnąć prawidłową masę ciała oraz zmniejszając ryzyko powikłań. Prawidłowo dostosowana dieta pozwala na uzyskanie optymalnych wartości glikemii z równoczesnym dostarczeniem wszystkich składników odżywczych niezbędnych dla prawidłowego rozwoju płodu. Aktywność fizyczna ma pozytywny wpływ na poziom glukozy oraz insuliny i zmniejsza insulinooporność tkanek przyczyniając się do lepszej kontroli glikemii. Szacuje się, że u ok. 75-80% kobiet z cukrzycą ciążową wystarczającym postępowaniem pozwalającym osiągnąć prawidłowe wartości glikemii jest optymalizacja stylu życia, bez konieczności włączania leczenia farmakologicznego. W poniższej pracy opierającej się na przeglądzie najnowszej literatury przyjrzeliliśmy się aktualnym badaniom dostarczającym wiedzy na temat roli postępowania niefarmakologicznego i modyfikacji stylu życia w profilaktyce i leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży.

1. Wstęp

Cukrzyca ciążowa (Gestational Diabetes Mellitus - GDM) jest jedną z częściej występujących chorób współistniejących z ciążą. W ostatnich latach na świecie można zaobserwować wzrost częstości występowania tej patologii, co może być związane ze zmianami w kryteriach diagnostycznych GDM, ale również z późniejszym wiekiem, w którym kobiety zachodzą w ciążę oraz narastającym problemem nadwagi i otyłości w populacji (Mijatovic-Vukasi i in. 2018).

Z powodu dużych różnic w kryteriach diagnostycznych cukrzycy ciążowej, jak i różnic populacyjnych na świecie częstość występowania cukrzycy ciążowej wykazuje dużą zmienność w zależności od kraju. Więcej przypadków GDM obserwuje się w krajach takich jak Zjednoczone Emiraty Arabskie (20,6%), Katar (16,3%), Bahrain (13,5%) czy Arabia Saudyjska (12,5%). Niektóre kraje rozwinięte również wykazują wyższe współczynniki występowania cukrzycy ciążowej tak jak Kanada (17,8%) i Francja (12,1%), a niższe obserwowane są w Australii (9,5%) i USA (4,8%) (Bener i in. 2011). W Polsce według danych epidemiologicznych GDM występuje u 3-12% kobiet ciężarnych (Remiesa-Jarosińska i Kowalska 2019), w Europie ogółem u 3-5%.

W poniższej pracy, postaramy się przybliżyć temat postępowania niefarmakologicznego i modyfikacji stylu życia w profilaktyce i leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży w oparciu o najnowsze publikacje. Modyfikacja stylu życia oznacza postępowanie dietetyczne, aktywność fizyczną oraz kontrolę przyrostu masy ciała w ciąży.

2. Opis zagadnienia

Cukrzyca ciążowa jest stanem związanym z nieprawidłowym poziomem glukozy we krwi rozpoznany po raz pierwszy w ciąży. W trakcie ciąży u kobiety fizjologicznie stopniowo rozwija się oporność na insulinę, spowodowana działaniem hormonów wytwarzanych przez łożysko, by zapewnić rozwijającemu się płodowi odpowiedni poziom glukozy. Główną rolę w patofizjologii

cukrzyca ciążowej pełni rozwijająca się w ciąży insulinooporność i wzrost wydzielania insuliny w odpowiedzi na to zjawisko.

Czynnikami ryzyka dla rozwoju cukrzyca ciążowej są: cukrzyca ciążowa w wywiadzie, otyłość, cukrzyca u krewnych I stopnia, nadciśnienie tętnicze, zespół policystycznych jajników, wiek powyżej 35 roku życia, urodzenie dziecka o masie powyżej 4000g lub dziecka z wadą rozwojową, zgony wewnątrzmaciczne w wywiadzie i wielorództwo.

GDM diagnozowana jest przy pomocy badania glikemii na czczo oraz testu obciążenia glukozy (OGTT- oral glucose tolerance test). Zgodnie ze standardami prowadzenia ciąży Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w czasie pierwszej wizyty należy oznaczyć poziom glikemii na czczo i przy prawidłowym wyniku poniżej 92 mg/dl należy ciążarną skierować do wykonania testu obciążenia glukozą dopiero między 24 a 28 tygodniem ciąży. U kobiet ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia GDM należy wykonać test obciążenia glukozą na początku ciąży. Wynik glukozy na czczo między 93mg/dl a 125mg/dl jest nieprawidłowy i należy wykonać test OGTT od razu. Jeśli wynik wynosi 126mg/dl i więcej należy powtórzyć badanie i po uzyskaniu ponownie wyniku 126 mg/dl i więcej, rozpoznać cukrzycę ciążową. Otrzymanie wyniku glukozy we krwi 200mg/dl i więcej, niezależnie od posiłku oznacza rozpoznanie cukrzyca ciążowej i skierowanie do leczenia. U kobiet z prawidłowym wynikiem glukozy na czczo w I trymestrze pomiędzy 24 a 28 tygodniem ciąży ciążarna powinna mieć wykonany test OGTT. Test obciążenia glukozą jest badaniem polegającym na trzykrotnym oznaczeniu poziomu glukozy - na czczo, 1 godzinę oraz 2 godziny po wypiciu 75g glukozy rozpuszczonej w 250-300 ml wody w ciągu 5 min. Prawidłowym wynikiem jest poziom glukozy na czczo poniżej 92 mg/dl, w pierwszej godzinie poniżej 180 mg/dl, a w drugiej godzinie poniżej 153 mg/dl. W przypadku otrzymania wyniku powyżej norm należy rozpoznać cukrzycę ciążową.

W badaniu HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) w 2008r przeprowadzonym na 25 tysiącach kobiet w ciąży w 9 krajach wykonano test obciążenia glukozą przy pomocy 75g glukozy u ciążarnych między 24 a 32 tygodniem ciąży. Wykazano silną zależność między nieprawidłowymi wynikami testu OGTT, a masą płodu powyżej 90 percentyla, zwiększonym ryzykiem cięcia cesarskiego, hipoglikemią u noworodka po urodzeniu oraz z poziomem peptydu C w krwi pępowinowej powyżej 90 percentyla. Peptyd C jest używany jako substancja pokazująca funkcję komórek beta w trzustce płodu i wynikającą z tego hiperinsulinemię płodową. Drugorzędowymi wynikami pracy było zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego, dystocji barkowej, leczenia w oddziale intensywnej opieki neonatologicznej, hiperbilirubinemii u płodu i rozwoju stanu przedzrutowego u kobiet w hiperglikemią.

Glukoza przechodzi przez łożysko do płodu i powoduje wzrost insulinemii u płodu, co stymuluje wzrost płodu, prowadząc do zwiększonej masy płodu LGA (large for gestational age- masa płodu przekracza 90 percentyl dla wieku ciążowego) lub makrosomii płodu (masa płodu powyżej 4200g) (Bomba-Opoń i in. 2014). Cukrzyca ciążowa jest związana z wieloma komplikacjami w ciąży takimi jak- nadciśnienie tętnicze, poród przedwczesny, zwiększone ryzyko zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego, dystocja barkowa, zwiększone ryzyko rozwinięcia cukrzyca typu II u matki i płodu. U noworodków ze zwiększoną masą urodzeniową może dochodzić do hipoglikemii w okresie poporodowym, do wzrostu ryzyka cukrzyca typu 2, otyłości i chorób układu krążenia w dorosłości.

Leczenie cukrzyca ciążowej ogranicza występowanie komplikacji związanych z GDM. Wyróżnia się dwie klasy cukrzyca ciążowej G1- postępowanie dietetyczne jest wystarczające do uzyskania normoglikemii oraz G2- gdzie należy włączyć insulinoterapię, by osiągnąć prawidłowe poziomy glikemii. Większość kobiet osiągnie prawidłowe poziomy glikemii tylko dzięki postępowaniu dietetycznemu ale ok. 25% będzie potrzebować terapii lekami.

3. Przegląd literatury

3.1 Profilaktyka GDM

Otyłość i nadwaga są czynnikami ryzyka rozwoju cukrzyca ciążowej, wydaje się więc, że modyfikacje dietetyczne i ćwiczenia fizyczne powinny zmniejszyć ryzyko GDM. Obecnie jednak badania wykazują zróżnicowane wyniki i nie są zgodne co do związku między zmianami stylu życia

u kobiet z otyłością, a występowaniem cukrzycy ciążowej (Poston i in. 2015; Koivusalo i in. 2016). Każdą kobietę planującą ciążę powinno informować się o korzyściach wynikających z diety opartej na pełnowartościowych produktach, regularnej aktywności fizycznej oraz utrzymaniu prawidłowej wagi.

3.2 Leczenie dietetyczne w GDM

Każda kobieta ze zdiagnozowaną cukrzycą ciążową powinna być edukowana na temat diety. Plan posiłków powinien być wynikiem współpracy dietetyka i pacjentki. Celami wdrożenia leczenia dietetycznego jest: osiągnięcie prawidłowego poziomu glikemii, pomoc w osiągnięciu optymalnego przyrostu masy ciała w ciąży i dostarczenie wszystkich wartości odżywczych potrzebnych do prawidłowego rozwoju płodu.

Kwestia kompozycji diety dla kobiet z cukrzycą ciążową jest ciągle dyskutowana i poddawana badaniom. Wykazano, że postępowania dietetyczne takie jak posiłki oparte na produktach o niskim indeksie glikemicznym i produktach niskowęglowodanowych, a także dieta bogata w błonnik są związane z obniżeniem poziomów glikemii na czczo i poposiłkowych, jak również ze zmniejszoną potrzebą leczenia farmakologicznego oraz niższą wagą urodzeniową dziecka. Jednym z ważnych elementów jest rezygnacja z konsumpcji dosładzanych napojów i zastąpienie ich wodą. Typowy plan posiłków dla kobiety z cukrzycą ciążową powinien zawierać 3 główne posiłki i 2-3 przekąski (Rasmussen i in. 2020). Modyfikacje powinny być dostosowane do wyników poziomów glukozy dokonywanych za pomocą glukometru przez pacjentkę oraz do apetytu, wzrostu masy ciała, preferencji osobniczych ciężarnej, jej pracy, stylu życia oraz aktywności fizycznej. Kaloryczność w zależności od BMI przed ciążą powinna wynosić dla kobiet z normalnym BMI (18,5-24,9 kg/m²) 30 kcal/kg/dzień, dla kobiet z nadwagą (BMI 25,0-29,9 kg/m²) lub otyłością (BMI 30,0-39,9 kg/m²) 22 do 25 kcal/kg/dzień, a dla kobiet z niedowagą (BMI <18,5kg/m²) 35 do 40kcal/kg/dzień (Durnwald, 2020).

Jeśli chodzi o podaż kalorii w zależności od czasu trwania ciąży to w pierwszym trymestrze nie jest rekomendowane zwiększenie podaży kalorii, w drugim trymestrze należy przyjmować dodatkowe 340 kcal/dzień w porównaniu do diety sprzed ciąży, a w III trymestrze 452 kcal/dzień.

3.3 Makroelementy

Węglowodany w cukrzycy ciążowej są najważniejszym makroelementem, od ich ilości i typu zależy jest w głównym stopniu poziom glukozy poposiłkowej we krwi. Jeśli ilość kalorii w diecie została wyliczona, należy zmierzyć spożycie węglowodanów. Glukoza jest głównym źródłem energii dla płodu przechodzącym przez łożysko, jest niezbędna do prawidłowego wzrostu płodu oraz rozwoju układu nerwowego. Według badań nie należy przekraczać odsetka 40% węglowodanów w diecie jednocześnie nie dopuszczając do ketonurii. Ketonuria została powiązana z gorszym rozwojem neurologicznym i motorycznym u płodu. W zależności od poposiłkowego poziomu glukozy we krwi należy indywidualnie dostosować ilość węglowodanów jeśli chodzi o rozłożenie ich na posiłki. Wysokie wartości poposiłkowej glikemii mogą być zmniejszone jeśli w diecie ograniczymy ilość węglowodanów. W dodatku wykazano, że dieta oparta na produktach o niskim indeksie glikemicznym, w której węglowodanami są głównie owoce, warzywa i pełnoziarniste pieczywo, z ograniczeniem konsumpcji mącznych produktów i ziemniaków, miała pozytywny wpływ na poposiłkowe poziomy glukozy we krwi i znacząco zmniejszyła potrzebę włączenia w terapii insuliny.

Białko w diecie powinno stanowić około 20 % zapotrzebowania kalorycznego. Ważnym elementem jest przekąska przed zaśnięciem, która powinna być wysokobiałkowa i ma na celu zapobieganie hipoglikemii w nocy oraz głodowej ketogenezie. Najnowsze badania wykazują, że zwiększona podaż białka pochodzącego z ryb, roślin i białego mięsa z równoczesną zmniejszoną podażą czerwonego i przetworzonego mięsa ma pozytywny wpływ na wrażliwość tkanek na insulinę i leczenie GDM (Rasmussen i in. 2020).

Tłuszcze w diecie według Instytutu Medycyny USA powinny stanowić około 25-40% zapotrzebowania kalorycznego. Należy unikać zwiększonej podaży tłuszczu, z powodu ich związku z zwiększonym stresem oksydacyjnym u matki i wpływem na dysfunkcję łożyska. Należy zwracać uwagę na odpowiednią ilość kwasów omega 3 w diecie kobiety ciężarnej.

3.4 Masa ciała w ciąży

W badaniach (Langford i in. 2011) wykazano, że kobiety z prawidłowym przyrostem masy ciała w ciąży miały zmniejszoną ilość powikłań takich jak zwiększona masa urodzeniowa noworodka, stan przedrzucawkowy, poród przedwczesny i cięcie cesarskie, w porównaniu do kobiet ze zwiększonym przyrostem masy ciała w ciąży.

Kobiety z GDM mają rekomendowane takie same normy przyrostu masy ciała w ciąży jak pozostałe ciężarne (Tab 1). Cukrzyca ciążowa ma duży wpływ na masę urodzeniową, powodując zwiększone ryzyko makrosomii płodu, której nie da się zapobiegać tylko dietą.

Tab.1. Rekomendacje dla przyrostu masy ciała w ciąży według zaleceń Instytutu Zdrowia (USA) 2009r.

BMI przed ciążą	Rekomendowany przyrost wagi w ciąży (w kilogramach)
Niedowaga (<18,5kg/m ²)	12,5-18
Prawidłowa waga (18,5-24,9 kg/m ²)	11,5-16
Nadwaga (25,0-29,9 kg/m ²)	7-11,5
Otyłość (>30 kg/m ²)	5-9

3.5 Aktywność fizyczna

Ćwiczenia fizyczne zwiększające masę mięśniową poprawiają kontrolę glikemii, pierwotnie zwiększając wrażliwość na insulinę. W efekcie, zarówno w czczo oraz poposiłkowa jest mniejsza, a u niektórych kobiet z cukrzycą ciążową można uniknąć stosowania insuliny. W krótkoterminowych obserwacjach po aktywności fizycznej wrażliwość na insulinę była większa do 48 godzin (Zhang i Ning 2011). Wykazano, że ćwiczenia fizyczne zmniejszyły zapotrzebowanie na insulinę u kobiet z cukrzycą ciążową w porównaniu z kontrolą (de Barros i in. 2010) Zagadnienie aktywności fizycznej w ciąży u kobiet z cukrzycą ciążową wymaga większej ilości badań dotyczących potencjalnych korzyści, ilości i typu ćwiczeń optymalnych dla kobiet z GDM. Obecnie, bazując na dostępnych badaniach należy zachęcać do umiarkowanej aktywności fizycznej u kobiet z cukrzycą ciążową jeżeli nie występują medyczne lub położnicze przeciwwskazania do ich wykonywania.

3.6 Kontrola glikemii

Kobieta z cukrzycą ciążową powinna prowadzić monitoring poziomu glikemii przy pomocy glukometru, rekomendowane jest zazwyczaj cztery razy dziennie- na czczo i godzinę po posiłku. Wartości te pacjentka może opisać dodatkowo notatkami dotyczącymi ewentualnych błędów dietetycznych. Dzięki tej kontroli można rozpoznać i zmienić nieprawidłowe zachowania i modyfikować dietę w zależności od indywidualnych cech. Według badań kontrola poposiłkowa glikemii w porównaniu do tylko kontroli na czczo była powiązana z lepszą kontrolą glikemii (hemoglobina glikowana 6,5% versus 8,1%), mniejszym odsetkiem dzieci ze zwiększoną wagą urodzeniową LGA (large for gestational age) 12 versus 42% oraz z niższym odsetkiem cięć cesarskich wykonywanych z powodu niewspółmierności porodowej 12 versus 36%.

Stałe monitorowanie poziomu glukozy jest nowoczesną metodą pozwalającą na 24-godzinną kontrolę glikemii we krwi i może mieć lepsze efekty niż kilkurazowe badanie glukometrem. W badaniu w Chinach (Yu F i in. 2014) monitorowano kobiety 7 razy dziennie lub stosowano stałą kontrolę poziomu glikemii. Pozwalało to na wykrycie wszystkich wartości przekraczających 140mg/dl, oraz każdego epizodu hipoglikemii <60mg/dl. Kobiety, którym mierzono poziom glikemii w sposób ciągły dwa razy częściej potrzebowały terapii insuliną, miały zmniejszone ryzyko stanu przedrzucawkowego, mniejszy odsetek cięć cesarskich oraz mniejsze prawdopodobieństwo urodzenia dziecka ze zwiększoną masą urodzeniową. Te wyniki mogą sugerować, że zwiększenie częstości kontroli glikemii oraz terapii insuliną mogą zmniejszać ryzyko komplikacji u kobiet

z cukrzycą ciążową. Należy jednak wykonać więcej badań w innych populacjach kobiet z cukrzycą ciążową.

Rekomendowane wartości poziomów glikemii u kobiet z cukrzycą ciążową:

- glukoza na czczo <95 mg/L 5,3 mmol/L
- 1 godzina po posiłku <140mg/dL 7.8mmol/l
- 2 godziny po posiłku <120mg/dl.

Wg ADA(American Diabetes Association) i ACOG (American college of obstetricians and gynecologists)

Insulina powinna być włączona lub jej dawka powinna być zwiększona jeśli jedna trzecia wyników poziomu glukozy na czczo lub poposiłkowej glikemii przewyższa normy w danym tygodniu.

Leczeniem z wyboru przy nieprawidłowych wynikach poziomu glikemii jest insulina. Alternatywnym leczeniem są doustne leki przeciw cukrzycowe, jednak według obecnych rekomendacji ich stosowanie w ciąży jest bardzo kontrowersyjne (Tarry-Adkins i in. 2019).

Dawkę insuliny należy dobrać indywidualnie do pacjentki, w zależności od tego czy poziom glikemii na czczo lub poposiłkowej są podwyższone stosuje się kombinacje długo, średnio- i krótko- działających insulin.

3.7 Postępowanie w hipoglikemii

Hipoglikemia definiowana jako poziom glukozy <60mg/dl. Rzadko się zdarza szczególnie u kobiet z cukrzycą ciążową leczoną dietą. Jeżeli nastąpi należy podać natychmiast przekąskę białkowo-węglowodanową. Podanie czystego cukru prostego może doprowadzić do nagłego wzrostu glukozy we krwi z następującym gwałtownym jego spadkiem.

3.8 Postępowanie po porodzie

U większości kobiet z cukrzycą ciążową po porodzie poziom glukozy wraca do normy samoistnie. Są one jednak w grupie ryzyka dla cukrzycy ciążowej w kolejnej ciąży (30-60%), nieprawidłowej tolerancji glukozy i rozwoju cukrzycy typu II oraz chorób układu krążenia w przyszłości. Rekomendowane jest wykonanie testu obciążenia glukozą 6 do 12 tygodni po porodzie oraz oznaczanie glikemii na czczo raz do roku. Cukrzyca jest rozpoznana jeśli glikemia na czczo jest wyższa niż 126mg/dl, lub glikemia po 2 godzinach jest >200mg/dl. Nieprawidłowa tolerancja glukozy to glikemia na czczo w przedziale 100-125mg/dl lub glikemia po 2 godzinach 140-199mg/dl.

Kobiety ze zdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym - nieprawidłową tolerancją glukozy lub nieprawidłową glikemią na czczo powinny być informowane o podwyższonym ryzyku rozwoju cukrzycy oraz zaproponowana powinna zostać modyfikacja stylu życia – dieta, aktywność fizyczna, utrzymanie prawidłowej masy ciała, czasami stosowanie leków takich jak metformina. Należy poinformować pacjentkę, że karmienie piersią może zmniejszyć ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, pomaga w kontroli masy ciała po porodzie oraz w tolerancji glukozy(Yasuhi i in. 2017).

4. Podsumowanie

Z powodu powikłań krótko- i długoterminowych powiązanych z występowaniem cukrzycy ciążowej zarówno u matki, jak i u płodu GDM powinno być traktowane jako poważne zaburzenie wymagające leczenia. W badaniach wykazano, że stosowane leczenie takiego jak dieta cukrzycowa, monitorowanie poziomu glikemii, a także niekiedy insulinoterapia, zmniejsza u kobiet z cukrzycą ciążową ilość powikłań takich jak stan przedrzucawkowy, makrosomia płodu czy dystocja barkowa. Nadal jednak istnieje wiele kontrowersji dotyczących sposobu postępowania w modyfikacji stylu życia i insulinoterapii, a także monitorowania poziomów glikemii. Istnieje potrzeba dalszych badań dotyczących efektów, sposobów leczenia i kontrolowania cukrzycy ciążowej. Co więcej, wiedza o tym, że kobiety z cukrzycą ciążową w wywiadzie mają zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu II oraz zespołu metabolicznego w przyszłości, może pomóc we wdrażaniu skuteczniejszych strategii profilaktyki powyższych chorób.

5. Literatura

- American Diabetes Association (2016) Erratum. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care 2016, 39(suppl 1): S13-S22.
- Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A (2011) Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast developing community: global comparisons. *Int J Womens Health* 3:367-373
- Bomba-Opoń D, Brązert J, Celewicz Z i in. (2014) Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (2014) postępowanie u kobiet z cukrzycą-aktualizacja. *Ginekologia Polska* 6/2014, 476-478
- De Barros M, Lopes M, Francisco R et al. (2010) Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus, *Am J Obstetrics and Gynecology* Dec;203(6):556.e1-6
- Durnwald C (2020) Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis, uptodate.com
- HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008, 358(19): 1991-2002.
- Institute of Health (2009) Nutrition during pregnancy. Washington DC
- Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM et al. (2016) Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(1):24-30
- Landon M, Spong C, Carpenter M et al. (2009) A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes, *New England Journal of Medicine* Oct 1 1339-48
- Langford A, Joshi C, Chang JJ et al. (2008) Does gestational weight gain affect the risk of adverse maternal and infant outcomes in overweight women? *Matern Child Health J*. 2011 Oct;15(7):860-5.
- Mijatovic-Vukas J, Capling L, Cheng S et al. (2018) Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(6):698.
- Mirghani Dirar A, Doupis J (2017) Gestational diabetes from A to Z, *World Journal of Diabetes*, Dec 15, 489-511
- Poston L, Bell R., Croker H et al. (2015) Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 3, Issue 10, 767 - 777
- Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U et al. (2020) Diet and healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus, *Nutrients* 2020 Oct 6;12(10):3050.
- Rembieska-Jarosińska E, Kowalska M (2019) Cukrzyca ciążowa- epidemiologia i możliwość kontroli czynników ryzyka, *Hygeia Public Health* 54(1): 1-5
- Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE (2019) Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019; 16(8)
- Yasui I, Soda T, Yamashita H et al. (2017) The effect of high-intensity breastfeeding on postpartum glucose tolerance in women with recent gestational diabetes. *Int Breastfeed J*. 2017 Jul 14;12:32.
- Yu F, Lv L, Liang Z et al. (2014) Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4674-82.
- Zhang C, Ning Y (2011) Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec; 94(6 Suppl): 1975S–1979S.

3. Stan wiedzy pracowników stacji sanitarno-epidemiologicznych na temat środowiskowych uwarunkowań zdrowia

Knowledge of sanitary employees about environmental conditions of health

Grajek Mateusz⁽¹⁾, Paulina Jeszke⁽¹⁾, Klaudia Alcer⁽¹⁾, Karolina Sobczyk⁽²⁾, Dorota Szałabska⁽³⁾, Magdalena Kwarciak⁽⁴⁾, Łukasz Olszewski⁽¹⁾, Agnieszka Białek-Dratwa⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Zakład Zdrowia Publicznego, Katedra Polityki Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Zakład Ekonomiki i Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾ Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁴⁾ Studium doktoranckie, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁵⁾ Zakład Technologii i Oceny Jakości Żywności, Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Mateusz Grajek: mgrajak@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: Przewlekłe niezakaźne choroby; Zanieczyszczenia środowiska; Stan wiedzy

Streszczenie

Przewlekłe niezakaźne schorzenia stanowią duży problem dla społeczeństwa. Na ich rozwój w dużym stopniu wpływają zachowania zdrowotne i środowisko w którym żyjemy, czyli zazwyczaj jest to dom, praca czy szkoła. Jest to środowisko sztucznie stworzone przez człowieka. Czynniki ryzyka są również związane ze sposobem odżywiania się oraz jakością żywności. Czynniki te są w mniejszy bądź większy sposób możliwe do zmodyfikowania. W badaniu oceniono wiedzę pracowników Państwowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej na temat wpływu środowiskowych uwarunkowań zdrowia. Według większości respondentów na rozwój chorób układu krążenia oraz nowotworów najbardziej wpływa palenie tytoniu (87,5% i 80,9%), na rozwój cukrzycy najbardziej wpływa otyłość (82,7%), na rozwój otyłości niewłaściwa dieta (92,9%), na rozwój astmy i POChP zanieczyszczenia powietrza (85,8%) a na rozwój depresji - stres (85,5%). Najwięcej osób na ankietę odpowiedziało poprawnie. W Stacji w Chorzowie było najwięcej osób, które uzyskały ocenę dobrą (5,7%). Ocenę złą najwięcej osób uzyskało w Stacji w Dąbrowie Górniczej (37%). Wiedza personelu stacji sanitarno-epidemiologicznych była poprawna, aczkolwiek zaobserwowano pewną prawidłowość – osoby o dłuższym stażu pracy często gorzej wypadały na tle osób pracujących krócej w sanepidzie.

1. Przewlekłe schorzenia niezakaźne

Nadciśnienie tętnicze jest jedna z głównych przyczyn chorób układu krążenia takich jak niewydolność krążenia, zawał serca oraz udar mózgu. W 2015 roku 1 na 5 kobiet miała nadciśnienie, a u mężczyzn 1 na 4. Czynniki ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego obejmują nadmierne spożycie soli, dieta bogata w tłuszcze, niskie spożycie owoców i warzyw, brak aktywności fizycznej, palenie papierosów, spożywanie alkoholu oraz nadwaga i otyłość, czynniki genetyczne oraz choroby współistniejące takie jak cukrzyca czy też choroba nerek (Wojciechowska i Izdebska 2014).

Astma charakteryzuje się nawracającymi atakami duszności i świszczącego oddechu, które różnią się ciężkością i częstotliwością w zależności od organizmu. Oszacowano, że przeszło 339 milionów ludzi cierpi na astmę na świecie. W Polsce w 2019 roku odnotowano 2,2 mln osób z astmą (5,7% populacji). Do czynników ryzyka zaliczamy przede wszystkim wdychanie roztocza kurzu domowego w pościeli, dywanach lub sierść zwierząt domowych, pyłki, pleśń, dym tytoniowy oraz zanieczyszczenia powietrza.

POChP charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza. W 2016 roku odnotowano 251 mln przypadków POChP na całym świecie. W Polsce choruje przeszło 2,5 mln osób,

ale tylko 500 tysięcy osób wie, że ma POChP i przyjmuje leki. Główną przyczyną POChP jest dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach, pyły, chemikalia (Gładka i Zatański 2016).

Depresja jest zaburzeniem, które obejmuje powtarzające się epizody depresyjne. Wiele osób z depresją cierpi również na zaburzenia lękowe, zaburzenia snu i apetytu, odczuwa poczucie winy, posiada niską samoocenę, ma problemy z koncentracją. W najgorszym przypadku depresja może prowadzić do samobójstwa. Każdego roku prawie 800 tysięcy ludzi popełnia samobójstwo a w Polsce ponad 5 tysięcy osób. W 2017 roku z depresją zmagało się przeszło 5% osób w Polsce. Depresja wynika z czynników społecznych, psychologicznych i biologicznych. Osoby które przeżyły ciężkie chwile takie jak: utratę pracy, żałobę czy uraz psychiczny częściej zapadają na depresję (Kowalczyk i Krajewska-Kułak 2016).

Nadwaga i otyłość są definiowane jako nieprawidłowe lub nadmierne gromadzenie tłuszczu, które może mieć negatywny wpływ na zdrowie. Problem otyłości występuje w każdej grupie wiekowej nie tylko w krajach rozwiniętych, ale również w rozwijających się. W 2016 roku na świecie odnotowano ponad 1,9 miliarda (39% mężczyzn i 40% kobiet) pełnoletnich osób z nadwagą, z tego ponad 650 mln miało otyłość (11% mężczyzn i 15% kobiet). Główną przyczyną powstawania otyłości jest nieprawidłowe żywienie przez zwiększone spożycie gęstych energetycznych pokarmów o wysokiej zawartości cukrów i tłuszczów, brak aktywności fizycznej, niekorzystne zmiany środowiska oraz czynniki genetyczne (Majorczyk i Baran 2016).

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą, która występuje gdy trzustka nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny (cukrzyca typu 1) lub organizm nie jest w stanie skutecznie wykorzystać wytwarzanej insuliny (cukrzyca typu 2). W 2018 roku w Polsce odnotowano 2,9 mln dorosłych osób na cukrzycę, co stanowiło 9,1% populacji dorosłych osób. Największy problem stanowi cukrzyca typu 2, do niedawna uważana za chorobę wieku starczego. Co raz częściej ten typ cukrzycy jest obserwowany również u dzieci. Ten typ cukrzycy jest w dużej mierze wynikiem nadmiernej masy ciała, braku aktywności fizycznej, wysokiego ciśnienia krwi oraz uwarunkowań genetycznych (Dąbska i Żolnierczuk-Kieliszek 2016).

Nowotwór to ogólny termin określający dużą grupę chorób których charakterystyczną cechą jest szybkie tworzenie nieprawidłowych komórek, które rosną poza ich zwykle granice i które mogą następnie zaatakować sąsiednie części ciała oraz rozprzestrzeniać się na inne narządy. Rak, czyli nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki nabłonkowej, jest wiodącą przyczyną zgonów na całym świecie, odpowiadającą za około 9,6 miliona zgonów w 2018 roku. Najczęstsze nowotwory w Polsce i na świecie to nowotwory płuca. Najczęstszymi przyczynami śmierci z powodu raka to rak płuca. Wiele nowotworów ma duże szanse na wyleczenie jeśli zostaną wcześniej zdiagnozowane. Do czynników występowania nowotworu zaliczamy: czynniki genetyczne, promieniowanie ultrafioletowe i jonizujące, azbest, palenie papierosów, spożywanie alkoholu, brak aktywności fizycznej, zanieczyszczenia żywności, zanieczyszczenia wody pitnej oraz infekcje niektórymi wirusami, bakteriami lub pasożytami oraz starzenie się (WHO 2020).

2. Czynniki środowiskowe

Udział zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego jest przyczyną przedwczesnej umieralności w skali globalnej. Zanieczyszczenia powietrza wpływają negatywnie na układ krążenia. Ekspozycja na wysokie stężenie pyłu zawieszonego w powietrzu, nawet krótkotrwała może powodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu. Stała ekspozycja może również powodować przewlekłe choroby układu krążenia takie jak: miażdżycę, ostre zespoły wieńcowe, nadciśnienie tętnicze czy też zaburzenia rytmu serca.

Pył zawieszony, odgrywa szczególną rolę w zanieczyszczeniach powietrza z czego pyły mniejsze o wielkości cząstek PM_{2,5} uznawane są za najbardziej szkodliwe dla zdrowia. Udowodniono że pył zawieszony jest kancerogenny, w związku z czym szkodliwie działa na struktury wokół szyi, często prowadząc do rozwoju nowotworu krtani. Jednak największy wpływ ma na rozwój i nagłe zaostrzenie chorób dróg oddechowych.

Kolejnym istotnym zanieczyszczeniem są tlenki azotu. W trakcie procesu spalania azot z powietrza i paliwa łączy się z tlenem, tworząc tlenek azotu. Bardzo duże stężenia NO₂ mogą

powodować zmniejszenie odporności na bakterie i wirusy oraz wśród osób chorujących na astmę – nadreaktywność oskrzeli (Krzyżanowski 2017).

Ozon powstaje w wyniku reakcji fotochemicznych w którym biorą udział tlenki azotu, lotne związki organiczne, metan oraz tlenek węgla. Krótkookresowe narażenie na ozon jest przyczyną chorób układu oddechowego takich jak drapanie w gardle, kaszel, krótki oddech, ból w klatce piersiowej podczas głębokiego wdechu oraz zapalenia płuc i górnych dróg oddechowych. Natomiast długotrwałe narażenie na ozon przyczynia się do powstawania astmy (Krzyżanowski 2018).

Ludzie wykorzystują coraz więcej wodnych zasobów, dlatego proporcjonalnie wzrastają ich zanieczyszczenia. Czynniki wpływającymi na zanieczyszczenia gleby są przede wszystkim nasilenie uprzemysłowienia na danym terenie, natężenie ruchu drogowego, gospodarka odpadowa i ściekowa oraz gęstość zaludnienia

Najbardziej toksyczne zanieczyszczenia to te, które charakteryzują się dużą odpornością na rozkład biologiczny. Częste używanie detergentów stanowi zagrożenie dla napięcia powierzchniowego wody i jej pienienia się, co uniemożliwia proces samooczyszczenia się wód oraz wpływa na organizmy wodne i pośrednio na człowieka. Kolejnym toksycznym przykładem są pestycydy. Do zanieczyszczenia nimi wody dochodzi poprzez spływy z pól uprawianych rolniczo, spływy z terenów pozarolniczych, na których niszczone jest zbędna roślinność, poprzez przenikanie przez glebę oraz przez spływające ścieki z zakładów stosujących lub produkujących pestycydy. Najwięcej pestycydów zawierają wody powierzchniowe, a ich stężenie w tym środowisku ma tendencję wzrostową na całym świecie. Pestycydy mają udowodnione działanie kancerogenne. Węglowodory aromatyczne dostają się do wód wraz ze ściekami, są nierozpuszczalne w wodzie, trudno ulegają biodegradacji. Kumulują się w osadach dennych oraz w tkance tłuszczowej ryb. Spożywanie ich w rybach lub w wodzie pitnej jest szkodliwe dla człowieka ze względu na działanie kancerogenne (Rusinek-Prystupa 2016).

Wśród metali ciężkich zanieczyszczających wodę oraz glebę największe zagrożenie stanowią ołów, kadm i rtęć. Na pierwszy z nich najbardziej podatne są małe dzieci do 6 roku życia, u których narażenie może mieć następstwa w rozwoju neurologicznym i poznawczym. Może powodować obniżenie umiejętności wizualno-motorycznych, myśleniu, zachowaniu społecznym oraz może wpływać na umiejętność czytania. W przypadku osób dorosłych ołów może oddziaływać m.in. na układ nerwowy, immunologiczny, powodować anemię oraz pośrednio wpływa na zaburzenia funkcji sercowo-naczyniowych za pośrednictwem układu nerwowego. Między Narodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaliczyła ołów do grupy 2B, czyli do grupy substancji o możliwym działaniu kancerogennym dla człowieka. Ołów w wodzie pitnej może się dostawać za pośrednictwem sieci wodociągowej, która jest zbudowana z rur ołowianych, rur miedzianych czy też spawanymi ołowiem (Kulik i Pacian 2014).

Kadm jest metalem ciężkim silnie rozpowszechniony w skorupie ziemskiej. Wysokie stężenia kadmu występują w glebach zagrożonych ściekami komunalnymi oraz w glebach rejonów silnie zurbanizowanych. Kadm w wodach powierzchniowych i gruntowych może występować w postaci uwodnionych jonów lub tworzyć związki jonowe z innymi substancjami organicznymi lub nieorganicznymi. Większość wód powierzchniowych jest obecnie zanieczyszczona związkami kadmu. Kadm gromadzi się w nerkach zaburzając ich czynności wydalnicze. Kumuluje się również w kościach przyczyniając się do osteoporozy. W układzie krwionośnym może dochodzić uszkodzeń morfologicznych oraz zmian miażdżycowych. Również niekorzystnie wpływa na zaburzenie hormonalne u mężczyzn w tym czynności gruczołu krokowego (Kulik i Pacian 2014).

Rtęć zajmuje pierwsze miejsce na liście najbardziej niebezpiecznych globalnych zanieczyszczeń środowiska. Pochodna rtęci, metylortęć jest w dużych ilościach kumulowana w rybach więc ich konsumpcja jest dominującą drogą narażenia na metylortęć. W Polsce największy udział emisji rtęci do atmosfery ma spalanie węgla około 60%. Stany chorobowe spowodowane toksycznym działaniem rtęci to bezsenność, zawroty głowy, zmęczenie, stany depresyjne, osłabianie pamięci i koordynacji ruchów, osłabienie ostrości wzroku i słuchu, drżenie rąk. Powoduje również uszkodzenie nerek, nadciśnienie, deformacje kości oraz powoduje zmiany nowotworowe. U płodów narażonych na wysokie stężenia metylortęci rozwija się nasilając się w czasie, nieodwracalne uszkodzenie mózgu, prowadzące do zgonu (Pasieczna 2012).

W ostatnich latach zaobserwowano nowe rodzaje zanieczyszczenia - środki farmakologiczne. Oczyszczalnie ścieków nie są przystosowane do usuwania tego typu zanieczyszczeń, przez co przedostają się do wód podziemnych i powierzchniowych. Nadmiar tych substancji szczególnie estrogenów powoduje uszkodzenia płodów oraz przyczynia się do wzrostu zachorowań na raka piersi lub nowotworów jąder.

Hałas jest jednym z bardziej uciążliwych czynników środowiskowych powodujący trudne do oszacowania straty zdrowotne. Objawia się zmęczeniem, brakiem koncentracji, zaburzeniami orientacji, drażliwością, bólem i zawrotami głowy, czasowym lub trwałym uszkodzeniem słuchu, występowaniem szumów usznych. W układzie krążenia możemy zaobserwować zmiany w naczyniach włosowatych i mięśniu sercowym, wzrost ciśnienia krwi czy zaburzenia rytmu serca. W przewodzie pokarmowym dochodzi do wzmożonego wydzielania soku żołądkowego, co powoduje występowanie choroby wrzodowej dwunastnicy (Marczak 2012).

Do czynników warunkujących występowanie zmian w związku z wahaniami temperatur należą m.in. wiek, odporność, choroby nabyte oraz wrodzone, pochodzenie, zamożność, dostęp do służby zdrowia, płeć i czynniki kulturowe. Do najistotniejszych skutków zdrowotnych zalicza się te wywołane powodzią, ekstremalnymi temperaturami i zanieczyszczeniami powietrza. Uderzenia niekontrolowanych fal upałów powodują długotrwałe zachwianie równowagi między temperaturą otoczenia a ciała. Może skutkować to stresem cieplnym, omdleniami, odwodnieniem, dusznościami, brakiem koncentracji, udarem, zawałem serca a nawet śmiercią. Upał jest jednak największym zagrożeniem dla osób zamieszkujących tereny zurbanizowane po przez występowanie wysp ciepła. Zjawisko to charakteryzuje się tym, że w miastach duża liczba betonu i asfaltu pochłania więcej promieni słonecznych niż odbija, oraz występuje mniej powierzchni roślinnych i mniejsza wilgotność oraz ograniczone są możliwości przewietrzenia (Muras 2018).

Największe znaczenie pod względem niekorzystnego wpływu na stan zdrowia ma promieniowanie ultrafioletowe (UV). Obserwuje się wiele niekorzystnych zmian np. uszkodzenia DNA, oparzenia skóry, lub fotokeratoza rogówki. Również stwierdza się współzależność z intensywnością promieniowania i innych uszkodzeń skóry takich jak przyspieszone starzenie się oraz powstawanie raka. Kolejnym problemem jest promieniowanie jonizujące. Naturalnym źródłem jest dopływ promieniowania kosmicznego, obecność pierwiastków promieniotwórczych w glebie, żywności oraz materiały budowlane gdzie w wyniku procesów technologicznych zwiększa się stężenie radonu i toru. W wyniku postępu medycznego i rozwoju przemysłu mamy dodatkowe źródła promieniowania (podczas badań rentgenowskich i izotopowych czy w wyniku awarii elektrowni). Głównymi skutkami promieniowania jonizującego są przede wszystkim nowotwory (Iski i Jethon 2000).

Żywność jest jednym z ważniejszych czynników środowiskowych wpływających na zdrowie. Współczesna produkcja żywności w dużym stopniu wiąże się z stosowaniem środków zwiększających rozrodczość zwierząt hodowlanych, plenności zbóż, warzyw, owoców, przyspieszających ich wzrost oraz masę. Również używane są produkty likwidujące naturalne gatunki takie jak chwasty, drobnoustroje i owady. Stosowane substancje wraz z pożywieniem przedostają się do łańcucha pokarmowego co niesie konsekwencje zdrowotne dla człowieka (Iski i Jethon 2000).

3. Materiał i metody

Przeprowadzono badanie wśród osób pracujących w Państwowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej. Narzędziem badawczym była autorska ankieta składająca się z 19 pytań. Do badania włączono 228 osób z czego uzyskano 225 poprawnie wypełnionych ankiet. Za pomocą skali liczbowej oceniono wiedzę pracowników na temat wpływu środowiskowych uwarunkowań zdrowia.

- wiedza bardzo dobra – 33-28 punktów;
- wiedza dobra – 23-27,9 punktów;
- wiedza poprawna – 16,5-22,9 punktów;
- wiedza zła – 16,4-12,9 punktów.

W programie STATISTICA 13.1 dokonano analizy i odczytano współczynnik F_i oraz wartości $p=0,05$.

4. Wyniki

Średnia wieku osób, które wypełniały kwestionariusz wynosił 44 lata. W ankiecie głównie brały udział kobiety (94,2%), osoby o wyższym wykształceniu (81,3%), osoby w związkach małżeńskich (71,6%) oraz osoby z miast powyżej 100 tysięcy mieszkańców (56,8%). Respondenci swoją wiedzę głównie oceniali jako dobrą (56,4%) oraz przeciętną (12,9%), a najczęściej zdobywają ją z mediów (25,3%). Kolejnym Źródłem informacji jest wiedza zdobyta w toku kształcenia (24,9%). Najmniej osób uzyskało wiedzę od personelu medycznego (6,7%).

Jako czynniki wpływające na rozwój chorób układu krążenia najczęściej respondentów wybrało palenie tytoniu (87,5%), otyłość (82,7%), brak aktywności fizycznej (79,5%), stres (78,7%). Najmniej osób zaznaczyło hałas (8,4%) oraz płęć (10,2%). W kwestii czynników wpływających na rozwój cukrzycy najczęściej respondentów wybrało otyłość (82,7%), nie właściwą dietę (81,3%). Najmniej osób zaznaczyło płęć (1,8%) oraz hałas (3,1%). Jeżeli chodzi o czynniki wpływające na rozwój otyłości to najczęściej respondentów wybrało niewłaściwą dietę (92,9%), brak aktywności fizycznej (90,2%). Najmniej osób wybrało hałas (3,1%) oraz temperaturę powietrza (3,1%). Najwięcej respondentów na czynniki wpływające na rozwój nowotworów wybrało palenie tytoniu (80,9%), obciążenia genetyczne (71,5%). Najmniej osób wybrało temperaturę powietrza (3,5%) i hałas (4,9%). Czynniki wpływające na rozwój astmy i POChP to według respondentów najczęściej zanieczyszczenia powietrza (85,8%), palenie tytoniu (83,5%). Najmniej osób wybrało hałas (2,2%) oraz płęć (3,5%). Jako czynniki wpływające na rozwój depresji najczęściej respondentów wybrało stres (85,5%), nadmierne spożywanie alkoholu (34,7%). Najmniej osób wybrało promieniowanie szczególnie jonizujące (2,2%) oraz zanieczyszczenia wody (3,6%).

W Stacji w Chorzowie było najczęściej osób, które uzyskały ocenę dobrą (5,7%). Ocenę złą najczęściej osób uzyskało w Stacji w Dąbrowie Górniczej (37%). Zarówno wśród mężczyzn (76,9%) jak i kobiet (78,8%) przeważała wiedza poprawna, jednak wiedzę na poziomie złym posiada więcej mężczyzn (26,2%) niż kobiet (16,9%). Najwięcej osób z wykształceniem wyższym uzyskało 79,8%, oraz z wykształceniem średnim 73,8%. Wiedzą dobrą uzyskało 3,3% z wykształceniem średnim. Natomiast wiedze złą uzyskało 26,2% z wykształceniem średnim i 16,9% z wykształceniem wyższym. Ankietowani, którzy pracują od 0 do 5 lat w Stacji Sanitarно-Epidemiologicznej uzyskało najczęściej osób wiedzę dobrą (4,8%). Wiedzę złą uzyskało najczęściej osób ze stażem pracy powyżej 41 lat (27,3%). Najwięcej osób uzyskało wiedzę poprawną ze stażem pracy od 6 do lat (85,2%). Wiedze poprawną uzyskało najczęściej osób mieszkających w mieście powyżej 100 tysięcy mieszkańców (81,3%). Wiedzą dobrą największą grupę stanowiły osoby mieszkające w mieście powyżej 100 tysięcy mieszkańców (3,9%). Natomiast wiedzę złą uzyskało najczęściej osób mieszkających na wsi (25%).

5. Omówienie wyników

Pozbawione zanieczyszczeń środowisko stanowi czynnik warunkujący zdrowie człowieka. Najlepszym sposobem walki z zanieczyszczeniami jest zapobieganie, czyli prewencja chorób i podnoszenie świadomości społecznej na ich temat (edukacja zdrowotna). Najdokładniej poznane czynniki mające wpływ na zdrowie to zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego, wód gruntowych i gleby (szczególnie pól uprawnych).

Zanieczyszczenia powietrza są jednym z głównych zagrożeń środowiska, a także zagrożeniem dla zdrowia publicznego. Jak dowodzą liczne badania naukowe wysoki poziom zanieczyszczeń powietrza skutkuje podwyższonym ryzykiem wystąpienia wielu schorzeń o charakterze ostrym jak i przewlekłym. Zanieczyszczone powietrze przyczynia się do rozwoju chorób układu oddechowego – wpływa na odpowiedź immunologiczną organizmu na alergeny i wywołuje stany zapalne. Uważa się, że odpowiada ono za śmierć około 47 tys. osób rocznie w Polsce (European Environment Agency 2015). Główną przyczyną wysokiego poziomu zanieczyszczeń w Polsce upatrywać można w tzw. niskiej emisji. Do głównych zanieczyszczeń powietrza emitowanych wraz ze spalaniem należą pyły zawieszane (frakcji PM10 i PM2,5) oraz związki siarki, azotu i metale ciężkie. Z raportów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynika, że długotrwała ekspozycja na działanie pyłu zawieszanego małych frakcji – PM2,5 skutkuje skróceniem średniej

długości życia. Narażenie na wysokie stężenie PM_{2,5} w powietrzu powoduje wzrost liczby zgonów z powodu schorzeń układu oddechowego (Zieliński i Wielgus 2018). Działanie pyłów PM_{2,5} powiązane jest także z wyższym ryzykiem hospitalizacji i wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) z powodu reakcji alergicznych, przewlekłego nieżytu nosa i oskrzeli, ostrego zapalenia gardła i zatok, częstych infekcji górnych dróg oddechowych, czy też nasilenia objawów dychawicy oskrzelowej. Badania dotyczące pyłu PM_{2,5} udowadniają negatywne działanie na zdrowie kobiet w ciąży, a przede wszystkim na rozwijający się płód m.in. niska urodzeniowa masa ciała, wady wrodzone oraz powikłania przebiegu ciąży. Również udowodniono częstsze występowanie autyzmu lub nadpobudliwości psychoruchowej u potomstwa. Negatywny skutek zanieczyszczeń powietrza na zdrowie wykazują również inne związki np. związki siarki – w czasie trwania smogu londyńskiego (druga połowa XX w.) stężenie dwutlenku siarki przekroczyło 3 mg/m³ powietrza. Doprowadziło to do masowych zgonów. Niemieccy badacze dokonali analizy danych z Londynu z lat 1958-1972. Udowodniono, że umieralność w najbardziej zanieczyszczonych miastach była o 26% wyższa, niż w miastach o czystszej powietrzu (Łabij-Reduta i Borowski 2018).

Ważnym badaniem obrazującym wagę zachowań prewencyjnych jest European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Objęło ono półmilionową populację. Grupa badawcza musiała stosować 30-minutowe ćwiczenia fizyczne codziennie, a także wprowadzić racjonalny sposób żywienia (zwiększyć zawartością błonnika w diecie, zmniejszyć spożycie tłuszczów odzwierzęcych i innych tłuszczów nasyconych). Po przeprowadzonym badaniu stwierdzono zmniejszenie o 93% występowania cukrzycy typu 2, 81% zmniejszenie występowania udarów oraz o 36% zmniejszenie występowania nowotworów (Śliż i Zgliczyński 2016).

Według badania NATPOL 2011 przeprowadzone w latach 2003-2005 i 2011 roku, w którym wzięło udział 120 530 osób wykazano, że 37% badanych nie zna wartości własnego ciśnienia tętniczego. Większa wiedza wykazywały się kobiety niż mężczyźni oraz osoby wykształcone, a czynnikiem sprzającym chorobie nadciśnienia tętniczego wykazywanym przez ankietowanych był wiek. Z kolei obecność chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie zwiększał ilość osób znających swoje stężenie cholesterolu.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów nowotwory złośliwe stanowią drugą przyczynę zgonów w Polsce powodując w 2017 roku 26,3% zgonów mężczyzn i 23,1% zgonów kobiet. Jednym z częściej występujących nowotworów jest rak jelita grubego. Polska jest jednym z czterech krajów w Europie, w którym Program Wczesnego Wykrywania Raka Jelita Grubego prowadzono jest za pomocą kolonoskopii. Zauważalny jest spadek umieralności z powodu raka jelita grubego szczególnie u mężczyzn w miejscowościach o najwyższej dostępności Programu. Rak szyjki macicy jest jedynym nowotworem u kobiet w grupie nowotworów związanych z płcią, którego częstość występowania zgonów zmniejsza się (Potrykowska i Trzelecki 2014).

Przewlekłych schorzeń niezakaźnych nie da się całkowicie wyeliminować. Dlatego należy podjąć wszelkie działania pozwalające na ograniczenie ryzyka ich występowania. Można to osiągnąć przez zmianę stylu życia oraz po przez edukację zdrowotną. Należy także korzystać z programów polityki zdrowotnej, które mają na celu wczesne wykrycie choroby. Umożliwia to tym samym podjęcie skutecznego leczenia.

Stwierdzono, że wiedza personelu stacji sanitarno-epidemiologicznych była poprawna, aczkolwiek zaobserwowano pewną prawidłowość – osoby o dłuższym stażu pracy często gorzej wypadają na tle osób pracujących krócej w sanepidzie. Świadczyć to może o konieczności szkolenia i aktualizacji wiedzy starszej kadry na temat środowiskowych czynników ryzyka zdrowotnego.

6. Literatura

- European Environment Agency (2015) Air Quality in Europe.
Gładka A, Zatański T (2016) Wpływ zanieczyszczeń powietrza na choroby układu oddechowego. Kosmos 65(4): 573-582.
Indulski J, Jethon Z, Dawydzik L (2000) Zdrowie Publiczne wybrane zagadnienia. Łódź: Instytut Medycyny Pracy.
Kowalczyk K, Krajewska-Kułak E, Cybulski M (2016) Choroby cywilizacyjne XXI wieku. Wydział Nauk o Zdrowiu Białystok t. III: 16-31.

- Krzyżanowski M (2017) Skutki zdrowotne zanieczyszczenia powietrza tlenkami azotu. *Lek. Wojsk.* 95(1): 9-15.
- Krzyżanowski M (2018) Skutki zdrowotne zanieczyszczenia powietrza ozonem. *Lek. Wojsk.* 96(2):175-181.
- Kulik T, Pacian A (2014) *Zdrowie Publiczne*. Warszawa: PZWL
- Łabij-Reduta B, Borowski J, Naumnik B (2018) Uwaga! Smog!. *Forum Nefrol* 11(4): 231-240.
- Majorczyk M, Baran M, Jaworek J (2016) Rola witaminy D w rozwoju i przebiegu otyłości. *Pielęg. Pol.* 1: 91-97.
- Marczak P (2012) *Zagrożenia hałasem wybrane zagadnienia*. Warszawa: Kancelaria Senatu.
- Muras A (2018) *Wpływ zmian klimatu na zdrowie*. Warszawa: Polski Klub Ekologiczny.
- Pasieczna A (2012) Rtęć w glebach obszarów zurbanizowanych Polski. *Przegląd geologiczny* 60(1): 46-58.
- Potrykowska A, Trzelecki Z, Szymborowski J i in. (2014) Zachorowalność i umieralność na nowotwory, a sytuacja demograficzna Polski. *Rządowa Rada Ludności* 3: 50-84.
- Rusinek-Prystupa E (2016) Stosowanie detergentów środkach codziennie użytku. *Problemy. High. Epidemiol.* 97(2): 156-160.
- Ślīdz D, Zgliczyński W, Szeligowska J, Rostkowska O i in. (2016) Modyfikacja zwyczajów żywieniowych w prewencji chorób cywilizacyjnych. *Post. Nauk. Med.* 29(5): 344-349.
URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, dostęp z dnia 21.05.2020.
- Wojciechowska M, Izdebska E (2014) Profilaktyka nadciśnienia tętniczego. *Med. Og. Nauki Zdr.* 20(4): 370-373.
- Zieliński E, Wielgus A, Drelisak J et al. (2018) Air pollution - selected health effects in Poland. *Journal of Education, Health and Sport* 8(12): 641-648.

4. Cukrzyca ciężarnych – wpływ na wzrost płodu i stan odżywienia noworodka

Gestational diabetes – influence on fetal growth and the nutritional status of a newborn

Karcz Karolina

Katedra i Klinika Neonatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Opiekun naukowy: prof. dr hab. Barbara Królak-Olejnik

Karcz Karolina: karolina.karcz@student.umed.wroc.pl

Słowa kluczowe: ciąża; zaburzenia metabolizmu glukozy; makrosomia płodu

Streszczenie

Cukrzyca ciężarnych jest jednym z najczęstszych powikłań występujących w przebiegu ciąży, o stale rosnącej zachorowalności na całym świecie. Z uwagi na ryzyko licznych krótko- i długoterminowych powikłań, zarówno dla matki jak i dla dziecka, pacjentki z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych wymagają stałej wielospecjalistycznej opieki i indywidualnie dobranego leczenia, celem wyrównania zaburzeń metabolicznych, a w efekcie redukcji ryzyka wystąpienia znanych negatywnych skutków nieprawidłowej tolerancji glukozy. W artykule omówiono zmiany metabolizmu matczynego w przebiegu ciąży fizjologicznej oraz powikłanej cukrzycą ciężarnych. Przedstawiono także wyniki aktualnych badań dotyczących wpływu cukrzycy ciężarnych i rodzaju stosowanej terapii na stan odżywienia płodu i noworodka.

1. Wstęp

Cukrzyca ciężarnych stanowi jedno z najczęstszych metabolicznych powikłań ciąży. Obecnie szacuje się, że cukrzyca ciężarnych stanowi blisko 90% wszystkich przypadków cukrzycy w przebiegu ciąży, a tym samym dotyka ok. 5,4 % kobiet w Europie i 3,4 % kobiet w Polsce (Wender-Ożegowska i in. 2018). Rosnąca zachorowalność na cukrzycę ciężarnych wynika między innymi z predyspozycji genetycznych oraz z rosnącej częstości występowania otyłości wśród kobiet w wieku rozrodczym, a także późniejszego wieku podejmowania decyzji o posiadaniu potomstwa (Baz i in. 2016).

Kliniczne znaczenie cukrzycy ciężarnych implikuje szczególną uwagę na jej wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie, z uwzględnieniem wieloaspektowego podejścia, z uwagi na ryzyko licznych krótko- i długoterminowych powikłań zdrowotnych, zarówno dla matki jak i jej dziecka. Zgodnie z dostępną wiedzą, noworodki matek cukrzycowych są narażone na zwiększone ryzyko wielu, często przemijających zaburzeń, w tym hipoglikemii, hiperbilirubinemii, hipokalcemii, hipomagnezemii, poliglobulii, zaburzeń oddychania lub niewydolności oddechowej w okresie adaptacji poporodowej i kardiomiopatii. Wzrasta także częstość wystąpienia makrosomii, wielowodzia, martwych urodzeń, urazów okołoporodowych i porodów zabiegowych. W aspekcie długoterminowym, wystąpienie cukrzycy u matki w przebiegu ciąży, zwiększa ryzyko rozwoju otyłości, nieprawidłowej tolerancji glukozy i cukrzycy u jej potomstwa, a w przypadku niekontrolowanej cukrzycy, także zaburzeń w rozwoju neurologicznym. Nie mniej jednak, większość wyżej wymienionych powikłań wynika z nadmiernego odżywienia i makrosomii płodu, których pierwotne źródło stanowią matczyne zaburzenia metabolizmu glukozy i tłuszczów w przebiegu ciąży (Baz i in 2016; Manerkar i in. 2020; Mitanchez i in. 2015).

W oparciu o koncepcję programowania żywieniowego, stan odżywienia dziecka w ciągu pierwszych 1000 dni od poczęcia ma istotny wpływ na jego rozwój neurologiczny, zdrowie psychiczne przez całe życie oraz ryzyko rozwoju otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. W okresie tym, zwłaszcza w okresie życia prenatalnego, programowanie w dużej mierze zależy od jakości diety matki oraz jej chorób współistniejących, co przekłada się na podaż składników odżywczych dla płodu (Schwarzenberg i in. 2018). Celem niniejszego artykułu jest podsumowanie

wiedzy o wpływie cukrzycy ciężarnych na zaburzenia metaboliczne w przebiegu ciąży, transport substancji odżywczych przez łożysko i stan odżywienia noworodka.

2. Opis zagadnienia

2.1 Zmiany metaboliczne organizmu w przebiegu ciąży fizjologicznej.

Pokrycie fizjologicznie zwiększonego zapotrzebowania matki na substancje odżywcze w okresie ciąży, konieczność zapewnienia matce zapasów energetycznych wykorzystywanych w okresie różnych stanów w okresie ciąży, porodu i laktacji, oraz zapewnienie odpowiedniej podaży substancji odżywczych do optymalnego wzrostu i rozwoju płodu wymaga zmian adaptacyjnych procesów metabolicznych. U kobiety ciężarnej każdy posiłek uruchamia złożony proces reakcji hormonalnych. Wzrost poziomu glukozy we krwi powoduje wtórne wydzielanie insuliny trzustkowej, glukagonu, somatomedyn i katecholamin nadnerczy, co zapewnia matce i płodowi dostęp do wystarczającej, ale nie nadmiernej, podaży glukozy. Ponadto, między posiłkami i w czasie snu występuje tendencja do hipoglikemii, spowodowana wzrostem objętości osocza we wczesnej ciąży, a w bardziej zaawansowanej ciąży, nieustannym transportem glukozy do płodu przez łożysko. Częstość hipoglikemii wzrasta wraz z czasem trwania ciąży i rosnącym zapotrzebowaniem płodu. Ponadto, przerwa między posiłkami powoduje znacznie bardziej wyrażony spadek stężenia glukozy, w odpowiedzi o ok. 30% większą glukoneogenezę wątrobową, ketogenezę i spadek stężenia wolnych aminokwasów w osoczu. Wzrost zapotrzebowania płodu i łożyska na węglowodany skutkuje także zwiększoną endogenną produkcją glukozy (glukoneogeneza i glikogenoliza). W drugim i trzecim trymestrze ciąży stopniowo zwiększa się także zapotrzebowanie na insulinę – wynika to z insulinooporności spowodowanej przez aktywność hormonów łożyskowych (estrogenów, progesteronu i somatotropiny kosmówkowej) (Catalano 2002; Parrettini i in. 2020).

Ciąża o przebiegu fizjologicznym charakteryzuje się także podwyższonym stężeniem lipidów w surowicy krwi matki – wzrost ten dotyczy wszystkich frakcji lipidów, jednak w największym stopniu dotyczy trójglicerydów. Co więcej, pojawiają się także zmiany czynnościowe i morfologiczne w adipocytach – hipertrofia komórek i wzrost liczby receptorów insulinowych ułatwia odkładanie tkanki tłuszczowej w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Proces ten jest regulowany przez rosnące stężenie insuliny, która stymuluje lipogenezę i hamuje lipolizę, a także przez aktywność estrogenów i progesteronu. W trzecim trymestrze ciąży proces lipogenezy ustaje. Zgromadzony zapas tłuszczu stanowi podstawowe źródło energii dla matki (ułatwiona oksydacja kwasów tłuszczowych), dzięki czemu możliwy jest sprawny transport glukozy i aminokwasów do płodu (Catalano 2002; Herrera i in. 2016).

Stężenie aminokwasów w surowicy krwi matki zmienia się w zależności od czasu trwania ciąży – w pierwszym trymestrze obniża wraz ze wzrostem objętości krwi matki, w drugim trymestrze osiąga stały poziom, ok. 1 g/l niższy niż przed ciążą. Do 20 tygodnia ciąży obniża się także całkowite stężenie albumin, w skutek czego spada ciśnienie onkotyczne i pojawia się predyspozycja do obrzęków obwodowych. Obniżenie stężenia aminokwasów w surowicy krwi matki wynika nie tylko z dylucji, ale także z ich zwiększonego transportu aktywnego przy pomocy specjalnych przenośników, zgodnie z gradientem stężeń przez łożysko. Ciąża jest okresem przede wszystkim ułatwionego anabolizmu, stąd rozpad i zużycie białek są ograniczone. Nie mniej jednak, krótsze w porównaniu do okresu przed ciążą przerwy między posiłkami skutkują wykorzystaniem aminokwasów do produkcji glukozy przez płód (Catalano 2002).

2.2 Zmiany metaboliczne organizmu w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą ciężarnych.

Obecnie uważa się, że cukrzyca ciężarnych wynika z nadmiernej insulinooporności tkanek obwodowych, niedostatecznej sekrecji insuliny, współdziałania hormonów produkowanych przez łożysko, adipokin produkowanych głównie przez tkankę tłuszczową, ale także inne tkanki obwodowe, cytokin prozapalnych i predyspozycji genetycznej. U kobiet rozpoznaną cukrzycą ciężarnych stwierdzono osłabione wydzielanie insuliny w odpowiedzi na hiperglikemię, co może świadczyć o dysfunkcji komórek beta trzustki, a także osłabioną supresję wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na działanie insuliny. Stwierdzono ponadto osłabioną aktywność szlaku sygnałowego

insuliny. Ponadto, kobiety te mają podwyższone stężenie insuliny w surowicy krwi na czczo (Butte 2000; Catalano 2002).

Wraz z rozwojem insulinooporności, u kobiet z cukrzycą ciążową pojawiają się także zaburzenia lipidowe, które dotyczą przede wszystkim wyższych wartości stężeń kwasów tłuszczowych i trójglicerydów w surowicy krwi, niż u ciężarnych z prawidłową tolerancją glukozy. Nie jest do końca znany wpływ insuliny i insulinooporności na przemianę aminokwasów (Butte 2000; Catalano 2002).

W aspekcie wzrostu płodu, wykazano, że w przypadku ciąż powikłanych cukrzycą ciężarnych, częstość występowania makrosomii koreluje ze stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów we krwi matki, oraz wartościami glikemii poposiłkowych. Hiperglikemia po posiłku jest uważana za najważniejszy czynnik wpływający na przyspieszony wzrost płodu. Hiperglikemia matki skutkuje hiperglikemią i hiperinsulinemią płodu, co powoduje jego nadmierny wzrost, zwłaszcza w aspekcie rozwoju tkanki tłuszczowej i stosunku obwodu głowy do obwodu klatki piersiowej. Podwyższone stężenia trójglicerydów i aminokwasów również mogą przyczyniać się do wystąpienia makrosomii płodu poprzez stymulację sekrecji insuliny i innych czynników wzrostu. Co istotne, w przypadku ciąż powikłanych cukrzycą ciężarnych, wykazano zwiększony transport glukozy, kwasów tłuszczowych i aminokwasów przez łożysko (Butte 2000; Catalano 2002; Parrettini i in. 2020).

2.3 Niefarmakologiczna i farmakologiczna kontrola nasilenia zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy ciążowej.

Leczenie cukrzycy ciążowej ma na celu zmniejszenie ryzyka powikłań w przebiegu ciąży (np. nadciśnienie indukowane ciążą, nadmierny wzrost płodu, hiperglikemia lub hipoglikemia matczyna), w okresie okołoporodowym (np. poród zabiegowy, poród przedwczesny, urazy okołoporodowe noworodka, zaburzenia metaboliczne w okresie adaptacji poporodowej u noworodka) oraz zmniejszenie ryzyka odległych powikłań zdrowotnych u matki i u dziecka. Podstawę terapii cukrzycy ciężarnych stanowi przede wszystkim dieta, ustrukturyzowana aktywność fizyczna, regularne kontrolne pomiary glikemii, a w przypadku gdy wyżej wymienione interwencje nie zapewniają adekwatnych stężeń glukozy – insulinoterapia. Stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych w okresie ciąży nie jest obecnie zalecane. (Wender-Ożegowska i in. 2018). Odpowiednio zbilansowana dieta ma na celu: zapewnić normoglikemię, zapobiegać ketozie, zapewnić odpowiedni przyrost masy ciała w ciąży na podstawie wskaźnika masy ciała matki (BMI), przyczyniać się do dobrostanu płodu. Dotychczas nie ustalono uniwersalnego planu dietetycznego dla kobiet chorujących na cukrzycę ciężarnych - dostosowywanie planu posiłków powinno opierać się na wynikach kontrolnych pomiarów glukozy, wzorcach apetytu i przyrostu masy ciała, a także na uwzględnieniu preferencji żywieniowych matki oraz harmonogramów pracy, wypoczynku i ćwiczeń fizycznych. Kluczową interwencją stanowi wyeliminowanie lub ograniczenie spożycia napojów słodzonych cukrem – dopuszczalne natomiast jest stosowanie niskokalorycznych substancji słodzących, np. aspartamu, sukralozy, jednak nie zaleca się stosowania sacharyny z uwagi na jej przenikanie przez łożysko i niepewny wpływ na rozwój płodu (Parrettini i in. 2020; Wender-Ożegowska i in. 2018).

3. Przegląd literatury

W badaniach przeprowadzonych w ciągu ostatnich 5 lat w różnych regionach świata potwierdzono, że wystąpienie zaburzeń metabolizmu glukozy w przebiegu ciąży wiąże się z ryzykiem makrosomii płodu – matki chorujące na cukrzycę ciężarnych w porównaniu do matek zdrowych rodziły dzieci o większej masie, istotnie częściej z urodzeniową masą ciała powyżej 90 percentyla dla wieku płodowego (noworodki LGA - *Large for Gestational Age*) (Immanuel i in. 2020; Koning i in. 2016; Riskin i in. 2020; Verd i in. 2016). Immanuel i in. przeanalizowali wpływ nasilenia zaburzeń metabolizmu glukozy na ryzyko urodzenia noworodka LGA. Kobiety u których rozpoznano wczesną cukrzycę ciężarnych, zostały zaklasyfikowane do 3 grup: 1) GDM-R z insulinoopornością powyżej mediany w grupie (HOMA-IR $\geq 2,5$ i indeks Stumvoll ≥ 1590), 2) GDM-S z insulinoopornością poniżej mediany w grupie (HOMA-IR $< 2,5$, a indeks Stumvoll < 1590) i 3) GDM-B z kombinacją obu

powyższych wariantów (HOMA-IR $\geq 2,5$ i indeks Stumvoll < 1590). W porównaniu z kobietami z grupy z prawidłową tolerancją glukozy, kobiety z grupy GDM-R wykazywały wyższe wartości glikemii na czczo i po obciążeniu glukozą oraz wyższe stężenia insuliny. W grupie tej stwierdzono także większe ryzyko makrosomii płodu [OR 3.30, 95% CI 1.50–7.50] i rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego (skorygowany iloraz szans [OR 2.30, 95% CI 1.20–4.40]. W przypadku kobiet z grup GDM-S i GDM-B, wyniki analizy były porównywalne do wyników w grupie kobiet z prawidłową tolerancją glukozy (Immanuel in in. 2020).

W dotychczas przeprowadzonych badaniach, oceniono także zależność między rodzajem stosowanego leczenia cukrzycy ciężarnych a powikłaniami ciąży. Fazel-Sarjoui i in. nie wykazali różnic w zakresie urodzeniowej masy ciała noworodków między grupą matek z cukrzycą ciężarnych leczonych dietą a grupą matek leczonych insuliną. Kobiety w obu grupach wykazały podobny przyrost masy ciała w czasie ciąży. Jednak w grupie matek leczonych dietą odnotowano mniejszą częstość porodów przedwczesnych (Fazel-Sarjoui i in. 2016).

W badaniu przeprowadzonym przez Silva i in. wszystkie kobiety z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych otrzymały konsultację żywieniową oraz poradę odnośnie aktywności fizycznej i rozpoczęły leczenie od diety i modyfikacji stylu życia, przy czym regularnie kontrolowano glikemię oraz oceniano ultrasonograficznie pomiary antropometryczne płodu. W łagodnych przypadkach cukrzycy ciężarnych, w kolejnym etapie do leczenia włączano metforminę, a przy nieskutecznej kontroli glikemii, rozpoczynano leczenie insuliną. W ciężkich przypadkach cukrzycy ciężarnych (glikemia na czczo > 100 mg/dl, lub glikemia 1h po posiłku > 140 mg/dl, lub obwód brzucha płodu > 90 percentyla), od razu rozpoczynano insulinoterapię. Wyniki badania wykazały, że kobiety leczone metforminą rzadziej rodziły dzieci zbyt małe w stosunku do wieku płodowego (SGA - *Small for Gestational Age*) [OR 0.25, 95% CI 0.09-0.66], a częściej eutroficzne [OR 2.1, 95% CI 1.12-3.94]. Skojarzone leczenie insuliną i metforminą skutkowało wyższym ryzykiem urodzenia noworodka LGA [OR 3.57, 95% CI 1.14-11.15] i mniejszym ryzykiem porodu przedwczesnego [OR 0.11, 95% CI 0.01-0.71]. Rodzaj leczenia nie wpłynął na sposób rozwiązania ciąży, punktację w skali Apgar, ani konieczność leczenia noworodka w oddziale intensywnej terapii (Silva i in. 2017).

W kolejnym badaniu, przeprowadzonym przez Koning i in., leczenie pacjentek chorujących na cukrzycę ciężarnych również rozpoczęto od interwencji dietetycznej, pod nadzorem dietetyka. W przypadku braku wyrównania glikemii na czczo i po posiłkach po 1-2 tygodniach, do leczenia włączono insulinę (insulina długodziałająca, insulina do posiłkowo lub kombinacja obu). Pacjentki wykonywały kontrolne pomiary glukozy, pozostawały w stałym kontakcie z personelem medycznym, a co 4 tygodnie wykonywano badanie ultrasonograficzne celem oceny wzrostu płodu. Wszystkie kobiety uzyskały dobrą kontrolę glikemii, jednak w grupie leczonej insuliną stwierdzono wyższe wartości hemoglobiny glikowanej. Ponadto, w grupie tej odnotowano większą częstość występowania otyłości, wyższe wartości glikemii w teście obciążenia glukozą, większą częstość występowania cukrzycy i urodzenia dziecka z masą ciała > 4500 g w poprzedniej ciąży. W porównaniu do grupy leczonej dietą, w grupie kobiet leczonych insuliną stwierdzono istotnie mniejszą urodzeniową masę ciała noworodków oraz mniejszą liczbę noworodków makrosomicznych, z masą ciała 4000-4449 g. Jednak w obu grupach nie wykazano różnic percentylowych masy urodzeniowej w stosunku do wieku płodowego, ani częstości urodzeń noworodków LGA, SGA i eutroficznych. W grupie kobiet leczonych insuliną, odnotowano większą częstość porodów zabiegowych i porodów droga cięcia cesarskiego (Koning i in. 2016).

Masa urodzeniowa noworodka, w tym ryzyko makrosomii płodu może zależeć od przyrostu masy ciała matki w okresie ciąży (Maayan-Metzger i in. 2015; Wang i in. 2018). Maayan-Metzger i in. wykazali, że noworodki matek, u których przyrost masy ciała przekroczył zalecane normy, miały większą masę urodzeniową oraz częściej rodziły się drogą cięcia cesarskiego. Co więcej, u tych matek rozpoznano cukrzycę ciężarnych wymagającą insulinoterapii (Maayan-Metzger i in. 2015). Podobne wyniki badania otrzymali Wang i in. - wśród badanych kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych, nadmierny przyrost masy ciała w okresie ciąży stanowił istotny czynnik ryzyka makrosomii płodu [OR 2.884, 95% CI 1.385–6.004]. Istotny wpływ na rozwój płodu wykazano także odnośnie wysokich wartości glikemii na czczo [OR 1.933, 95% CI 1.126–3.316] i podwyższonego

stężenia trójglicerydów w surowicy krwi w trzecim trymestrze ciąży [OR 1.235, 95% CI 1.053–1.449] (Wang i in. 2018).

Nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu ciąży oraz przyrost masy ciała matki determinuje stan odżywienia noworodka nie tylko w aspekcie urodzeniowej masy ciała, ale także składu ciała (Abreu i in. 2019; Andersson-Hall i in. 2019). W badaniu przeprowadzonym w Brazylii, noworodki matek cukrzycowych miały większą zawartość tkanki tłuszczowej niż noworodki matek zdrowych, z większą masą tkanki tłuszczowej u chłopców niż u dziewczynek. Jednak, głównymi czynnikami predykcijnymi zawartości tkanki tłuszczowej było BMI matki przed ciążą [β 6.75; 95% CI 2.36–11.1] i przyrost masy ciała w ciąży [β 5.64; 95% CI 1.16–10.1] (Abreu i in. 2019). Natomiast w badaniu przeprowadzonym w Szwecji, wykazano większą masę tkanki tłuszczowej u noworodków płci żeńskiej urodzonych przez kobiety chorujące na cukrzycę ciężarnych, zarówno w 1 i 12 tygodniu życia, w porównaniu do dzieci kobiet zdrowych o prawidłowej masie ciała. Ogółem, w porównaniu do danych dotyczących populacji ogólnej Szwecji, kobiety te rodziły dzieci o podobnej długości, lecz większej masie ciała i BMI. Ponadto, stwierdzono korelację między procentową zawartością tkanki tłuszczowej noworodka w 1 tygodniu życia a wartością hemoglobiny glikowanej i glikemią na czczo w trzecim trymestrze ciąży (Andersson-Hall i in. 2019).

4. Podsumowanie

Środowisko metaboliczne, wynikające z nieprawidłowej tolerancji glukozy w okresie ciąży i jej następstw, ma szczególnie istotny wpływ na wzrost płodu, a w efekcie na masę urodzeniową i masę tkanki tłuszczowej noworodka. Proces wzrostu wewnątrzmacicznego, z uwzględnieniem składu ciała po urodzeniu, wraz z czynnikami genetycznymi determinuje ryzyko rozwoju chorób cywilizacyjnych w przyszłości. Wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie cukrzycy ciężarnych może ograniczyć negatywne skutki metaboliczne zarówno dla matki jak i dla noworodka, co w aspekcie zdrowia publicznego może przyczynić się do zmniejszenia chorobowości i zachorowalności społeczeństwa.

5. Literatura

- Abreu L, Shirley MK, Castro NP, i in. (2019) Gestational diabetes mellitus, pre-pregnancy body mass index, and gestational weight gain as risk factors for increased fat mass in Brazilian newborns. *PloS One* 14(8):e0221971. doi:10.1371/journal.pone.0221971
- Andersson-Hall UK, Järvinen E, Bosaeus MH, i in. (2019) Maternal obesity and gestational diabetes mellitus affect body composition through infancy: the PONCH study. *Pediatric Research* 85(3):369–377 doi:10.1038/s41390-018-0248-9
- Baz B, Rivelin JP, Gautier JF (2016) ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *European Journal of Endocrinology* 174(2):R43–R51 doi: 10.1530/EJE-15-0378
- Butte NF (2000) Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition* 71(5):1256S–61S doi:10.1093/ajcn/71.5.1256s
- Catalano P (2002) The Diabetogenic State of Maternal Metabolism in Pregnancy. *NeoReviews* 3(9):e165-e172 doi:10.1542/neo.3-9-e165
- Fazel-Sarjoui Z, Khodayari Namin A, Kamali M, i in. (2016) Complications in neonates of mothers with gestational diabetes mellitus receiving insulin therapy versus dietary regimen. *International Journal of Reproductive Biomedicine* 14(4):275–278
- Herrera E, Desoye G (2016) Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 26(2):109–127 doi:10.1515/hmbci-2015-0025
- Immanuel J, Simmons D, Harreiter J, I in. (2020) Metabolic phenotypes of early gestational diabetes mellitus and their association with adverse pregnancy outcomes. *Diabetic Medicine* e14413 doi:10.1111/dme.14413

- Koning SH, Hoogenberg K., Scheuneman KA, i in. (2016) Neonatal and obstetric outcomes in diet- and insulin-treated women with gestational diabetes mellitus: a retrospective study. *BMC endocrine disorders*, 16(1):52 doi:10.1186/s12902-016-0136-4
- Manerkar K, Harding J, Conlon C, i in. (2020) Maternal gestational diabetes and infant feeding, nutrition and growth: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition* 123(11):1201–1215 doi:10.1017/S0007114520000264
- Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Strauss T, i in. (2015). Gestational weight gain and body mass indexes have an impact on the outcomes of diabetic mothers and infants. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992), 104(11):1150–1155 doi:10.1111/apa.13166
- Mitanchez D, Zydorczyk C, Siddeek B, i in. (2015) The offspring of the diabetic mother--short- and long-term implications. *Best practice & Research. Clinical obstetrics & Gynaecology* 29(2):256–269 doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.08.004
- Parrettini S, Caroli A, Torlone E (2020) Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* 11:611929. doi:10.3389/fendo.2020.611929
- Riskin A, Itzhaki O, Bader D, i in. (2020) Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ* 9(22):503–509
- Silva AL, Amaral AR, Oliveira DS, i in. (2017) Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *Jornal de Pediatria* 93(1):87–93 doi:10.1016/j.jped.2016.04.004
- Schwarzenberg SJ, Georgieff MK, AAP COMMITTEE ON NUTRITION (2018) Advocacy for Improving Nutrition in the First 1000 Days To Support Childhood Development and Adult Health. *Pediatrics* 141(2):e20173716
- Verd S, de Sotto D, Fernández C, i in. (2016) The Effects of Mild Gestational Hyperglycemia on Exclusive Breastfeeding Cessation. *Nutrients* 8(11):742 doi:10.3390/nu8110742
- Wang N, Ding Y, Wu J (2018) Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on neonatal birth weight in women with gestational diabetes mellitus. *Early Human Development* 124:17–21 doi:10.1016/j.earlhumdev.2018.07.008
- Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, i in. (2018) Standards of Polish Society of Gynecologists and Obstetricians in management of women with diabetes [Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą]. *Ginekologia Polska* 89(6):341-350

5. Ocena stanu wiedzy kobiet z zespołem policystycznych jajników na temat zaleceń żywieniowych w tym schorzeniu

Assessment of the knowledge of women with polycystic ovary syndrome on nutrition recommendations in this illness

Sandra Kryska, Katarzyna Terlega

Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach

Kryska Sandra: sandrakryska@vp.pl

Słowa kluczowe: PCOS, odżywianie w PCOS, niepłodność

Streszczenie

U kobiet z PCOS istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia: zaburzeń lipidowych, chorób układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz otyłości. Ze względu na istotny związek pomiędzy sposobem odżywiania a rozwojem lub nasileniem zaburzeń metabolicznych niezwykle ważne jest, aby kobiety cierpiące na PCOS posiadały wiedzę na temat zalecanego w tym schorzeniu sposobu odżywiania. Celem prezentowanego badania była ocena poziomu wiedzy kobiet cierpiących na zespół policystycznych jajników na temat zaleceń żywieniowych w tym schorzeniu. W kwestionariuszu ankiety kobiety zostały zapytane o: zalecaną ilość, częstość i sposób przygotowania posiłków, o ilość, jakość i pochodzenie makroskładników diety oraz najistotniejsze w kontekście PCOS witaminy oraz ich źródła pochodzenia. Po przeprowadzeniu analizy wyników okazało się, że 21,67% respondentek (N=26) posiadało wysoki poziom wiedzy na temat zaleceń żywieniowych w PCOS. Przeważająca część kobiet (70%, N=84) prezentowała dostateczny poziom wiedzy, ankietowane te zdobyły średnio 12,96 punktów i 64,82% udzielonych przez nich odpowiedzi była prawidłowa. Niski poziom wiedzy na temat zaleceń żywieniowych przy PCOS prezentowało 8,33% respondentek (N=10).

1. Wstęp

Szacuje się, że zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*; PCOS), najczęściej występujący u kobiet w wieku reprodukcyjnym powód zaburzeń hormonalnych, jest czynnikiem odpowiedzialnym za 73% przypadków niepłodności warunkowanej zaburzeniami owulacji oraz 85% poronień na wczesnym etapie ciąży (Specjalski 2013). Schorzenie oddziałuje nie tylko na układ rozrodczy kobiety, ale także na jej gospodarkę lipidową i węglowodanową. Zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy typu 2 oraz otyłości (Dutkowska i in. 2019). Nadwaga i otyłość są często powiązane z PCOS i powodują nasilenie jego objawów, pogorszenie metabolizmu i zdolności reprodukcyjnych. W związku z powyższym bardzo ważne jest zastosowanie u tych pacjentek dietoterapii. Zalecenia powinny być dobrane indywidualnie do objawów, wyników i stanu zdrowia pacjentki, odpowiednia pod względem kaloryczności, ilości makro- i mikroskładników, ale również jakości produktów spożywczych. Głównym celem prowadzonych przez dietetyka działań powinna być kontrola: masy ciała, profilu lipidowego, gospodarki węglowodanowej oraz edukacja żywieniowa i zwiększenie świadomości na temat zależności pomiędzy sposobem odżywiania i stylem życia a objawami i konsekwencjami zdrowotnymi wynikającymi z PCOS (Hajduk 2012).

Wobec znaczenia żywienia w PCOS celem badań opisanych w niniejszej pracy była ocena wiedzy kobiet ze zdiagnozowanym zespołem policystycznych jajników na temat zaleceń żywieniowych obowiązujących tej chorobie.

2. Materiały i metody

Badanie zostało przeprowadzone w kwietniu i maju 2020 roku wśród 120 Polek chorujących na PCOS. Kryteriami włączenia do badania były: zdiagnozowany PCOS, wiek (18-45 lat) i udzielenie odpowiedzi na wszystkie pytania.

W badaniach zastosowano anonimowy autorski kwestionariusz ankiety zawierający 28 pytań: metryczkowe, pytania o źródła wiedzy na temat schorzenia i żywienia w nim. Uzyskane wyniki poddano analizie z wykorzystaniem programu Excel 2016. Badane kobiety otrzymywały 1 punkt za prawidłową odpowiedź na każde z pytań i na tej podstawie dokonano oceny stanu wiedzy respondentek. Klasyfikacja poziomu wiedzy badanych została oparta o procentowy udział odpowiedzi prawidłowych w całkowitej liczbie pytań kwestionariusza ankiety. Przyjęta w badaniu skala obejmuje cztery stopnie wiedzy na badany temat tj. wysoki (>75% prawidłowych odpowiedzi), dostateczny (50-75% prawidłowych odpowiedzi), niski (25-49% prawidłowych odpowiedzi) i niedostateczny (<25% prawidłowych odpowiedzi).

Na podstawie masy ciała i wzrostu respondentek wykonano obliczenia wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*; BMI). Do analizy wyników zastosowano klasyfikację otyłości w oparciu o BMI według WHO (ang. *World Health Organization*; Światowa Organizacja Zdrowia). Na podstawie obliczonego dla każdej badanej wskaźnika BMI ustalono, że 50,0% (n=60) kobiet miało prawidłową masę ciała natomiast u 20,0% (n=24) występowała nadwaga, a 26,7% (n=32) badanych cierpiało na otyłość.

Wśród ankietowanych najliczniejszą grupę stanowiły kobiety w przedziale wiekowym 26-35 lat (70,0%; n= 84), mniej liczną kobiety w przedziale wiekowym 18-25 lat (25,0%; n=30), a pozostałe (powyżej 35 r.ż.) 5,0% ogólnej liczby respondentek (n=6). W sondażu nie wzięły udziału kobiety powyżej 39 r.ż. Grupa 70,0% (n=84) ankietowanych posiadała wykształcenie wyższe, 26,6% (n=32) wykształcenie średnie, pozostałe wykształcenie gimnazjalne i podstawowe (każdorazowo 1,7%; n=2). Aktywność zawodową zadeklarowało 71,7% (n=86) respondentek, a 8,3% (n=10) pracuje i uczy się równocześnie. Kobiety uczące się stanowiły 6,7% (n=8), a bezrobotne 13,3% (n=16). Respondentki zamieszkujące miasta pow. 250 000 mieszkańców stanowiły 41,7% (n=50) badanych, mieszkanki wsi 21,6% (n=26), a pozostałe zamieszkiwały miasta do 250 000 mieszkańców.

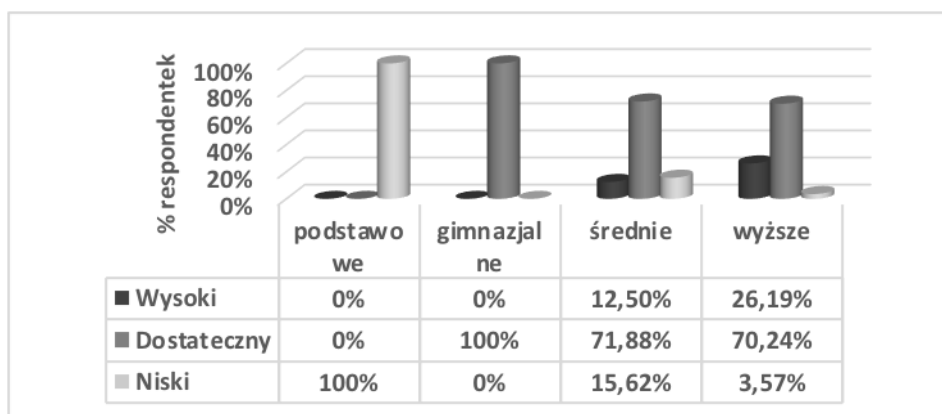
3. Wyniki

W badanej grupie najczęściej występującymi objawami PCOS były: zaburzenia miesiączkowania (80,0%, n=94), problemy z zajściem w ciążę lub niepłodność (71,7%, n=86) oraz zaburzenia hormonalne (65,8%, n=79). Respondentki (80%; n=96) zadeklarowały, że czerpie wiedzę ze stron i forów internetowych, lekarza ginekologa lub endokrynologa (68,3%; n=82). Grupa 80,0% (n=96) badanych wiedziała, że kobiety z PCOS powinny spożywać 4-5 posiłków dziennie i prawie tyle samo kobiet (78,3%, n=94) prawidłowo określiło długość przerw między tymi posiłkami. Zalecane techniki kulinarne prawidłowo wskazało 66,7% respondentek. Nieco ponad połowa badanych (55,0%; n=66) była w stanie prawidłowo określić dobowe zapotrzebowanie na płyny. Grupa 85,0% ankietowanych (n=102) wiedziała, że zalecanym źródłem białka w diecie kobiet z PCOS powinny być: ryby, jaja, nieodtłuszczone mleko i jego przetwory oraz nasiona roślin strączkowych, orzechy i pestki, a 55,0% (n=66) kobiet potrafiło prawidłowo określić źródło pochodzenia (roślinne czy zwierzęce) białka rekomendowanego w diecie chorych na PCOS. Dodatkowo 53,3% (n=64) ankietowanych poprawnie wskazało, iż zalecana dzienna podaż błonnika wynosi 25-40 g, natomiast 80,0% (n=96) bezbłędnie wskazało grupę produktów stanowiących źródło błonnika pokarmowego. Respondentki (90,0%; n=108) prawidłowo wskazały, że w ich diecie powinny przeważać produkty o niskim i średnim IG (indeksie glikemicznym), 81,7% (n=98) badanych kobiet posiadało wiedzę na temat niekorzystnego wpływu kwasów tłuszczowych trans na układ sercowo-naczyniowy oraz ich maksymalnego dobowego spożycia, a 80,0% (n=96) respondentek wiedziało, że produkty typu fast-food, wyroby piekarnicze, ciastka, batoniki, chipsy i twarde batoniki obfitują w tego typu kwasy tłuszczowe. Grupa 36 respondentek (30,0%) potrafiła właściwie określić maksymalne dobowe spożycie cholesterolu u kobiet z PCOS. Ponad połowa respondentek (58,3%; n=70) wykazała się znajomością wpływu jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na stężenie całkowitego cholesterolu oraz jego frakcji: LDL (ang. *low density lipoprotein*; lipoproteina niskiej gęstości) i HDL (ang. *high density lipoprotein*; lipoproteina wysokiej gęstości), a 78,3% (n=94) prawidłowo wskazało produkty bogate w kwasy omega-3. Grupa 91,7% (n=110) badanych kobiet posiadała wiedzę na temat właściwości witaminy D₃, sposobów jej

dostarczenia do organizmu i konieczności wprowadzenia suplementacji, prawidłową dawkę suplementacyjną witaminy D₃ znało 33,3% (n=40) ankietowanych, a czynniki wpływające na skórą syntezę tej witaminy potrafiła wskazać mniej niż połowa badanych (46,7%; n=56). Grupa 56,7% (n=68) respondentek znała witaminy, które mają zdolności do neutralizacji reaktywnych form tlenu i zmniejszania stresu oksydacyjnego, a 86,7% (n=104) badanych poprawie wskazała produkty zawierające znaczne ilości tych witamin.

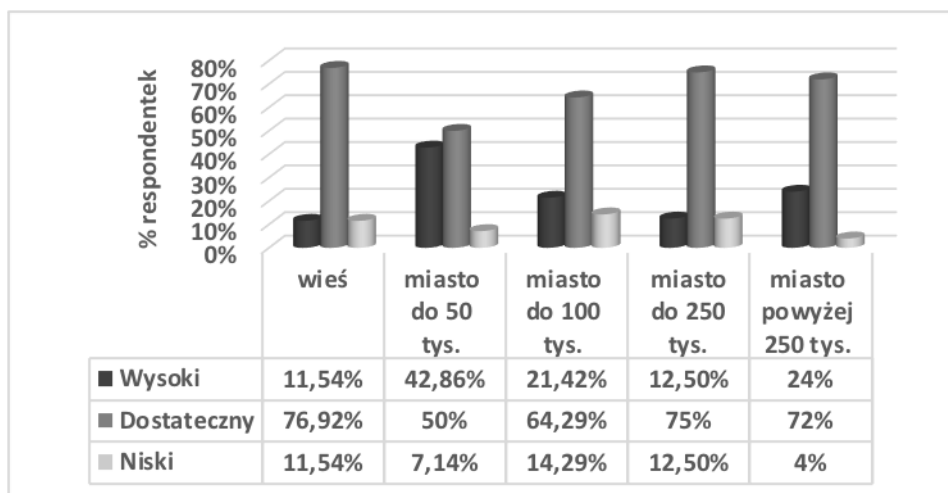
Grupa 84 respondentek (70,0%) posiadała dostateczny poziom wiedzy (średni odsetek prawidłowych odpowiedzi – 64,8%). Natomiast wysoki poziom posiadało 21,7% (n=26) respondentek (średni odsetek poprawnych odpowiedzi – 85,0%). Najlepszy wynik tj. najwyższa średnia zdobytych punktów osiągnęły ankietowane 26-35 lat (13,77 punktów), a najniższy (12 punktów) badane z grupy 36-45 lat.

W grupie ankietowanych z wykształceniem wyższym 26,2% badanych posiadało wysoki poziom wiedzy na temat zaleceń żywieniowych w PCOS, natomiast badane z wykształceniem podstawowym posiadały niski poziom wiedzy (Rys. 1).



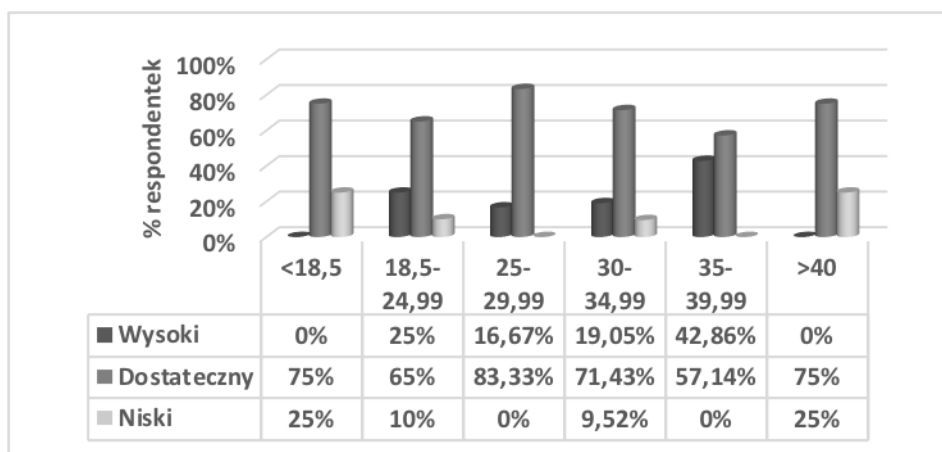
Rys. 1. Procentowa ocena poziomu wiedzy respondentek z uwzględnieniem ich wykształcenia.

Wysokim poziomem wiedzy cechują się badane kobiety zamieszkujące miasta do 50 000 mieszkańców, a najniższym mieszkające w miastach do 100 000 mieszkańców (Rys. 2).



Rys. 2. Procentowa ocena poziomu wiedzy respondentek z uwzględnieniem ich miejsca zamieszkania.

Kobiety o współczynniku BMI mniejszym od 18,5 kg/m² oraz większym od 40 kg/m² osiągnęły identyczny wynik w zakresie poziomu wiedzy (rys. 3). W obu grupach 25,0% respondentek posiadało niski poziom wiedzy, a pozostałe poziom 75,0% respondentek dostateczny. Niemal połowa (42,9%) kobiet o BMI w zakresie 35-39,99 kg/m² posiadała wysoki poziom stanu wiedzy.



Rys. 3. Procentowa ocena poziomu wiedzy respondentek z uwzględnieniem ich współczynnika BMI.

4. Dyskusja i wnioski

Biorąc pod uwagę niejednorodny obraz kliniczny zespołu policystycznych jajników konieczna jest indywidualna ocena przypadku każdej pacjentki, wnikliwa analiza wyników badań, przeprowadzenie wywiadu żywieniowo-zdrowotnego oraz uzyskanie informacji o dominujących objawach chorobowych. Opracowywane przez dietetyka zalecenia powinny uwzględniać wszystkie uzyskane informacje i wskazywać nie tylko odpowiedni sposób odżywiania polecany przy tym schorzeniu, ale także rekomendować zmianę stylu życia oraz podejmowanie regularnej aktywności fizycznej. Ze względu na silną zależność między sposobem odżywiania, masą ciała oraz aktywnością fizyczną a występowaniem i nasileniem symptomów PCOS bardzo ważną rolę odgrywa edukacja żywieniowa i zdrowotna, która pozwala zrozumieć pacjentce mechanizm choroby i wpływ poszczególnych czynników na jej przebieg (Dutkowska 2019).

Wyniki badań własnych wskazują, że najczęściej występującym objawem choroby u respondentek były: zaburzenia miesiączkowania (80,0%), problemy z zajściem w ciążę lub niepłodność (71,7%) oraz zaburzenia hormonalne (65,8%). W badaniach przeprowadzonych w 2019 r. (Zafar i in. 2019) to niepłodność była dominującym symptomem chorobowym wśród badanej grupy kobiet. Zauważono również zróżnicowanie objawów w zależności od wieku badanych: w grupach wiekowych 15-20 lat i 31-40 najczęściej występowały nieregularne miesiączki, podczas gdy w grupie wiekowej 21-30 lat były to problemy z zajściem w ciążę. Podobne rezultaty otrzymano w badaniach prowadzonych w 2017 r. (Zhai i in. 2017), z których wynika, że najczęściej występującymi objawami PCOS były niepłodność i zaburzenia miesiączkowania.

Ze względu na charakter i przebieg choroby oraz możliwość zastosowania nefarmakologicznych metod leczenia PCOS pacjentki powinny otrzymać niezbędną wiedzę na temat choroby i jej powikłań od lekarza ginekologa/endokrynologa natomiast od dietetyka zalecenia żywieniowe i dotyczące zmiany stylu życia. To wykwalifikowana kadra medyczna i okołomedyczna powinna być pierwszym i najbardziej wiarygodnym dla pacjenta źródłem informacji o PCOS. W badaniu własnym 80,0% respondentek wskazało, iż swoją wiedzę czerpie ze stron i forów internetowych, a 68,3% badanych wskazało jako źródło wiedzy lekarza. Podobne wyniki otrzymano w badaniach (Alessa i in. 2017), w których najczęściej wskazywanym źródłem informacji o chorobie był internet. Również we wcześniejszych badaniach (Avery i in. 2007) uwidoczniło, że to właśnie w internecie kobiety najchętniej poszukują informacji o chorobie ze względu na jego anonimowy charakter oraz łatwość dostępu. Z drugiej jednak strony badania (Holbrey i in. 2013) wskazują, iż

pomimo zalet korzystania z informacji zawartych w sieci spora część kobiet ma wątpliwości co do jakości i wiarygodności treści w nim umieszczonych.

Osiągnięcie lub utrzymanie prawidłowej masy ciała odgrywa kluczową rolę w terapii PCOS. W przypadku kobiet z prawidłową masą ciała ułatwia to kontrolę parametrów hormonalnych i metabolicznych, natomiast u pacjentek otyłych zredukowanie masy ciała zmniejsza objawy choroby oraz poprawia profil hormonalny i metaboliczny organizmu (Hajduk 2012). W badaniu własnym 46,7% ankietowanych charakteryzowało się zbyt wysoką masą ciała. W badaniach (Pasquali i in. 2006) zaobserwowano, iż u otyłych kobiet z PCOS, w porównaniu do tych z prawidłową masą ciała, nasileniu ulegają zaburzenia miesiączkowania i płodności, a także trudniej przebiega proces terapeutyczny. Badania przeprowadzone na Włoszkach (Carmina i in. 2003) chorujących na PCOS wykazały, że stanowią one 38,0% kobiet z PCOS, podczas gdy badania przeprowadzone na białej populacji mieszkank Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej potwierdziło występowanie otyłości u 92,6% kobiet z PCOS (Gluecka i in. 2009). Analiza (Lim i in. 2012) wyraźnie wskazuje, że odsetek otyłych kobiet z PCOS jest wyższy u kobiet rasy kaukaskiej zamieszkujących Stany Zjednoczone i Europę niż u mieszkank krajów azjatyckich i waha się od 12,5% do 100,0% (średnia – 49,0%).

W badaniach własnych respondentki wiedziały, iż przy PCOS zaleca się spożywanie 4-5 posiłków dziennie, a przerwy między nimi powinny być 3-4 godzinne. W badaniach (Papakonstantinou i in. 2016) porównano jaki wpływ na stężenie glukozy i insuliny na czczo oraz wrażliwość na insulinę po doustnym teście tolerancji glukozy z 75 g glukozy ma rozdzielenie jednakowej dobowej kaloryczności na trzy i sześć posiłków. Zauważono, że spożywanie sześciu posiłków w ciągu dnia jest korzystniejsze, gdyż spowodowało obniżenie stężenia insuliny we krwi na czczo oraz wpływało na zwiększenie wrażliwości na insulinę. Dodatkowo schemat obejmujący 6 posiłków wpływał na zmniejszenie subiektywnego odczucia głodu oraz zmniejszenia pragnienia jedzenia. Natomiast inna grupa badaczy (Chiofalo i in. 2017) analizowała możliwość wykorzystania postu w terapii PCOS. Wstępne wyniki badań prowadzonych *in vitro* i *in vivo* wskazują, że zastosowanie różnych form postu (przerwywany oraz okresowy) może obniżyć stężenie IGF-1, IGFBP1, glukozy i insuliny we krwi, co korzystnie wpływa na czynność jajników i płodność.

W badaniach własnych w pytaniach dotyczących błonnika pokarmowego i IG produktów uzyskano zróżnicowane wyniki. Część respondentek (53,3%) wskazała prawidłowo zalecaną dobową ilość błonnika, która powinna się znaleźć w diecie kobiet z PCOS, 80,0% ankietowanych właściwie wskazała produkty bogate w błonnik pokarmowy, a 90,0% respondentek prawidłowo określiło wysokość IG produktów zalecanych dla kobiet z PCOS. W badaniach z 2008 r. (Weickert i in. 2008) potwierdzono, że spożycie błonnika zwiększa uczucie sytości oraz obniża we krwi poziom glukozy i cholesterolu całkowitego oraz LDL. Natomiast w kolejnych analizach (Jankins i in. 2002) udowodniono pozytywny wpływ diety o niskim indeksie i ładunku glikemicznym na regularność menstruacji, wrażliwość na insulinę oraz profil lipidowy pacjentek. Dodatkowo badacze (Brown i in. 1999) zaobserwowali, że zwiększenie dobowej podaży błonnika rozpuszczalnego o zaledwie 5-10 g pozwala zredukować frakcję cholesterolu LDL o 5,0%. Późniejsze badania (Douglasa i in. 2006) potwierdziły, że większe o 10 g dobowe spożycie błonnika u 32-letnich i starszych kobiet zmniejsza o 44,0% ryzyko zaburzeń płodności spowodowanych przez nieprawidłowości owulacyjne.

Podsumowując wiedza badanych kobiet była na dostatecznym i wysokim poziomie. Wyjątek stanowiło pytanie o prawidłową wartość współczynnika BMI. Wiedza na temat zalecanej ilości, jakości, źródła makroskładników diety, witamin, ich właściwości oraz źródeł pochodzenia jest wysoka.

5. Literatura

- Alessa A, Aleid D, Almutairi S et. al. (2017) Awareness of polycystic ovarian syndrome among Saudi females. *International Journal of Medical Science and Public Health* 6, 1013-1019.
- Avery JC, Braunack-Mayer AJ (2007) The information needs of women diagnosed with polycystic ovarian syndrome – implications for treatment and health outcomes. *BMC Women's Health* 7, 9.
- Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM (1999) Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: A meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 69, 30–42.

- Carmina E, Legro SR, Stamets K, Lowell J, Lobo RA (2003) Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. Influence of the diet. *Human Reproduction* 18, 2289-2293.
- Chiofalo B, Laganà AS, Palmara V et. al. (2017) Fasting as possible complementary approach for polycystic ovary syndrome: Hope or hype? *Medical Hypotheses* 105, 1-3.
- Douglas CC, Gower BA, Darnell BE et. al. (2006) Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 85, 679-688.
- Dutkowska A, Konieczna A, Breska-Kruszewska J (2019) Recommendations on non-pharmacological interventions in women with PCOS to reduce body weight and improve metabolic disorders. *Endokrynologia Polska* 70, 198-205.
- Glueck C, Morrison J, Goldenberg N, Wang P (2009) Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism* 58, 714-721.
- Hajduk M (2012) Wpływ masy ciała na płodność u kobiet. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 8, 93-97.
- Holbrey S, Coulson NS (2013) A qualitative investigation of the impact of peer to peer online support for women living with polycystic ovary syndrome. *BMC Women's Health* 13, 51.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS et. al. (2002) Glycemic index: Overview of implications in health and disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 76, 266S-273S.
- Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ (2012) Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 18, 618-637.
- Papakonstantinou E, Kechribari I, Mitrou P. et. al. (2016) Effect of meal frequency on glucose and insulin levels in women with polycystic ovary syndrome: a randomised trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 70, 588-594.
- Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U (2006) The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 113, 1148-1159.
- Specjalski R (2013) Zaburzenia psychoseksualne u kobiet z zespołem policystycznych jajników. *Pielęgniarstwo Polskie* 49, 230-234.
- Weickert MO, Pfeiffer AF (2008) Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *The Journal of Nutrition* 138, 439-442.
- Zafar U, Memon Z, Moin K et. al. (2019) Prevalence of PCOS with associated symptoms and complications at Tertiary Care Hospital of Karachi. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* 30, 1-9.
- Zhai KL, Zhuo G, Chi HB, Lan Z (2017) Comparisons of prevalence on clinical and environmental characteristics between Tibetan and Han woman with polycystic ovarian syndrome in Tibetan Plateau. *National Medical Journal of China* 97, 2928-2931.

6. Ocena modelu stresu pourazowego indukowanego działaniem prądu elektrycznego u myszy

Evaluation of electric footshock-induced post-traumatic stress disorder model in mice

Aleksandra Modrzewska⁽¹⁾, Ewa Kędzierska⁽²⁾, Ewa Gibuła-Tarłowska⁽²⁾, Jolanta Orzelska-Górka⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Kędzierska

Aleksandra Modrzewska: ola.modrzewska96@gmail.com

Słowa kluczowe: PTSD, lęk, depresja, prąd elektryczny, mysz

Streszczenie

Zespół stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*, PTSD) jest zaburzeniem psychiatrycznym, spowodowanym przez doświadczenie zagrożenia życia lub zdrowia na skutek traumatycznego zdarzenia. Typowe dla PTSD objawy to powtarzające się epizody przeżywania urazu w natrętnych wspomnieniach, lęk oraz obniżony nastrój. Mimo dostępności wielu leków o działaniu przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym większość pacjentów nie odpowiada pozytywnie na tego typu leczenie, stąd farmakoterapia PTSD wciąż stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny. Zwierzęce modele choroby są niezbędnym narzędziem do badań szlaków patofizjologicznych, zależności genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka, odpowiadających za rozwój objawów PTSD. Do modelowania PTSD u zwierząt opracowano specjalne procedury. Jedną z nich jest silny stres wywołany działaniem prądu na kończyny zwierzęcia (ang. *electric footshock*). Niniejsza praca była próbą dostosowania tego modelu do warunków Ośrodka Medycyny Doświadczalnej (OMD) w Lublinie. Zaplanowane badania miały na celu przeanalizowanie zachowań lękowych, depresyjnych, a także aktywności lokomotorycznej myszy poddanych działaniu bodźca stresowego (prądu elektrycznego).

Zastosowana procedura *footshock*, indukowana działaniem prądu elektrycznego u myszy (15 wstrząsów o natężeniu 0,8 mA, po 10s, przez 5 minut) wydaje się dobrze symulować objawy PTSD. W przyszłości, model ten będzie wykorzystywany w doświadczeniach prowadzonych w OMD w Lublinie w zakresie poszukiwania nowej strategii zapobiegania/wczesnego leczenia zaburzeń ośrodkowych powstałych na skutek traumatycznych zdarzeń.

1. Wstęp

Zespół stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*, PTSD) należy do zaburzeń lękowych, rozwijających się jako konsekwencja przeżycia wyjątkowo silnej traumy psychicznej. Może występować zarówno u osób, które osobiście doznały, jak i były, naoczniymi świadkami traumatycznego zdarzenia np. poważnego fizycznego zranienia, zagrożenia zdrowia lub życia, śmierci innej osoby czy katastrofy naturalnej.

PTSD diagnozowany jest m.in. u:

- żołnierzy na obszarach objętych wojną,
- ofiar napadów, porwań, tortur, przemocy psychicznej,
- rannych w wyniku katastrof,
- świadków/uczestników ataków terrorystycznych,
- ofiar molestowania czy nadużycia seksualnego (Bossini i in. 2016),
- ludzi przebywających w przymusowej izolacji, co zaobserwowano obecnie, podczas szerzenia się pandemii koronawirusa (Sood 2020).

Skłonność do zapadania na tę jednostkę chorobową ma związek z wielkością urazu psychicznego oraz obciążeniem genetycznym. Zauważa się dużo częstsze występowanie PTSD

w wyniku traumy wywołanej przez ludzi (od 5 do 10 razy częściej w wyniku wojny, terroryzmu), niż w wyniku traumy wywołanej katastrofą naturalną (powodzią, huraganem, pożarem) (Bracha 2006). Pierwsze objawy PTSD nie występują od razu po ekspozycji na stresor, ale po okresie utajenia, który może trwać od kilku miesięcy do pół roku.

Tetrada objawów PTSD obejmuje:

- a) Uporczywe unikanie bodźców kojarzonych z urazem (unikanie myśli, sytuacji przypominających o nim).
- b) Przeżywanie traumy w snach i nawracających wspomnieniach (reminiscencje).
- c) Zawężanie spostrzegania, stan izolacji i zubożenia emocjonalnego lub utrata poszczególnych wrażeń, bladeść afektywna.
- d) Nadmierne pobudzenie, czyli stan ciągłej gotowości. Objawia się to przyspieszonym rytmem serca, podwyższonym ciśnieniem tętniczym, nadpotliwością, wrażliwością na bodźce, czujnym snem i reagowaniem nieproporcjonalnym lękiem (Badura-Madej i Dobrzyńska-Mesterhazy 2000; Heitzman 2002).

Po przeżytych urazach pacjent powinien mieć zapewnioną zarówno psycho- jak i farmakoterapię. Farmakoterapia PTSD opiera się na stosowaniu leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), selektywnych inhibitorów wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI), leków anksjolitycznych (przeciwłękowych), normotymicznych (normalizujących zaburzenia nastroju), nootropowych (poprawiających funkcje poznawcze) oraz nasennych o niskim potencjale uzależniającym (Dąbkowska 2008).

1.1 Zwierzęce modele stresu

W warunkach eksperymentalnych istnieje możliwość wywołania określonych zmian zachowania zwierząt, które można odczytać jako manifestację symptomów zaburzeń psychiatrycznych. Badania behawioralne u zwierząt mogą służyć opracowaniu metod leczenia stanów psychopatologicznych przebiegających w organizmie człowieka. Chociaż modele zwierzęce nie są w stanie w pełni odtworzyć stanu ludzkiego, to ich zdolność do odwzorowywania objawów i leżących u ich podstaw patologii jest niezwykle wysoka. Objawy lęku, depresji czy unikania mogą być z powodzeniem odtwarzane u zwierząt.

Idealny model zwierzęcy PTSD powinien: reagować na klinicznie aktywne leki, prezentować wszystkie grupy objawów charakterystycznych dla PTSD, demonstrować indywidualne różnice w podatności na uraz, prezentować leżące u podstaw PTSD patologiczne zmiany, umożliwiać identyfikację nowatorskich leków łagodzących objawy towarzyszące PTSD (Bertaina-Anglade i in. 2017).

Stresory, które można zastosować modelując PTSD dzieli się na fizyczne (np. drażnienie prądem czy unieruchomienie), psychospołeczne, psychologiczne (np. kontakt z drapieżnikiem) lub kombinacje kilku z nich. Modyfikacją może być czas trwania oraz częstotliwość ekspozycji na bodziec. Wyróżnia się wiele wzorców, które pozwalają odtworzyć zachowania ludzkie następujące w odpowiedzi na traumę. Jest to między innymi konfrontacja z agresywnym osobnikiem (ang. *predator stress model*, PS) oraz łatwiejszy do wykonania model stresu zapachowego (ang. *predator scent stress model*, PSS), który stanowi nieuniknioną ekspozycję na sygnały (np. zapachy) związane z drapieżnikami. Stosuje się również model pojedynczego przedłużonego stresu (ang. *single prolonged stress*, SPS), który obejmuje ekspozycję na kilka kolejnych stresorów. Jest przydatny do badania stosunkowo krótkiego okresu pourazowego (do siedmiu dni), w którym zachowanie i fizjologia stopniowo się zmieniają. Do badania objawów długotrwałych (do 6 miesięcy) stosowany jest model stresu społecznego (ang. *social defeat stress*, SDS), wywołany poprzez codzienne narażenie zwierzęcia na kontakt z agresywnym przeciwnikiem. Model warunkowania strachu (ang. *fear conditioning*, FC) opiera się na kojarzeniu bodźca neutralnego (warunkowego) np. światła z bodźcem istotnym motywacyjnie (bezw warunkowym) i jest przydatny do zaobserwowania zmian w pamięci oraz unikania. Wyróżnia się też model wczesnego stresu (ang. *early life stress*, ELS), który opiera się na wczesnym odizolowaniu zwierzęcia od matki i ogólnej izolacji społecznej, co naśladuje negatywny wpływ czynników ryzyka we wczesnym okresie życia człowieka. Po narażeniu na stresor

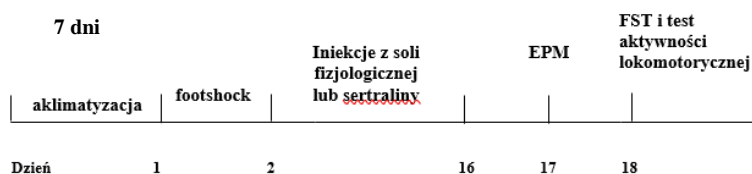
zwierzęta wykazują zachowania lękowe, upośledzone uczenie się i zapamiętywanie, zaburzenia snu, dlatego modele zwierzęce mogą być wykorzystywane do badania tego typu objawów (Souza i in. 2017).

Przeprowadzone badania miały na celu sprawdzenie możliwości wykorzystania modelu stresu pourazowego indukowanego działaniem prądu elektrycznego u myszy (modelu PTSD) w Ośrodku Medycyny Doświadczalnej (OMD) w Lublinie. Następnie model ten mógłby zostać wykorzystany w kolejnych badaniach behawioralnych prowadzonych w tym laboratorium. Eksperymenty opierały się na wywołaniu silnego stresu poprzez działanie prądu elektrycznego na kończyny zwierzęcia (ang. *electric footshock*). Dostępna literatura podaje metodyki różniące się częstością narażenia (1 lub 2 dni), czasem trwania bodźca (6-10 s) i natężeniem prądu (0.8 lub 0.9 mA). Stąd konieczne wydawało się dostosowanie ww. modelu do warunków OMD w Lublinie.

2. Metodyka

2.1 Zwierzęta laboratoryjne

Badania były prowadzone na dorosłych samcach myszy stada Albino Swiss o masie 18-24 g. W grupach doświadczalnych znajdowało się po 10 osobników. Badania zatwierdziła Lokalna Komisja Etyczna w Lublinie (Uchwała nr 18/2019). Do badań wykorzystano sól fizjologiczną (0,9 % roztwór NaCl) oraz chlorowodorek sertraliny (Biokom®). Sertralinę (15 mg/kg) stosowaną jako kontrola pozytywna, podawano myszom dootrzewnowo (ang. *intraperitoneally*, i.p.) przez 14 dni przed przeprowadzeniem testów behawioralnych, w sposób ogólnie przyjęty w farmakologii doświadczalnej, przy zachowaniu stałej objętości 10 ml/kg masy ciała. Grupy kontrolne – zwierzęta poddane procedurze *footshock* (kontrola stresowana, KS) oraz zwierzęta niestresowane (tzw. kontrola czysta, KC) otrzymywały równoważną ilość soli fizjologicznej. Dawkę sertraliny (15 mg/kg) wybrano na podstawie danych literaturowych (Qiu i in. 2013; Zhang i in. 2017).



Schemat 1. Kolejność przeprowadzonych procedur i testów.

2.2 Schemat doświadczeń

Po tygodniu adaptacji do warunków laboratoryjnych zwierzęta zostały losowo podzielone na 3 grupy (po 10 zwierząt/grupę, razem 30 myszy):

- 1 grupa - zwierzęta poddane działaniu stresora (prąd elektryczny), otrzymujące sól fizjologiczną (kontrola stresowana, KS),
- 2 grupa - zwierzęta poddane działaniu stresora (prąd elektryczny), otrzymujące sertralinę w dawce 15 mg/kg (kontrola pozytywna),
- 3 grupa - zwierzęta niepoddane działaniu stresora, otrzymujące sól fizjologiczną (kontrola niestresowana, KC).

2.3 Model stresu pourazowego

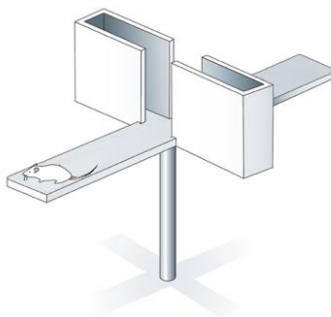
Do przeprowadzenia procedury wykorzystano klatkę z pleksiglasu o wymiarach 25 cm x 20 cm x 15 cm, w której podłoga była wyłożona metalowymi prętami, przewodzącymi prąd elektryczny. Bodziec elektryczny generowany był przez naciśnięcie pedału podłączonego do generatora prądu. Przed procedurą awersyjną, w celu adaptacji, każde zwierzę było umieszczane w klatce na 5 minut. Następnie grupy 1 i 2 były poddane działaniu stresora: bodziec elektryczny (15 razy w ciągu 5 minut; 0,8 mA, czas trwania 10s). Między bodźcami stosowane były przerwy ok. 10-15 s. Zwierzęta z grupy niepoddawanej działaniu stresora (grupa 3) były umieszczane w klatce opisanej powyżej na 10 minut.

2.4 Testy behawioralne

Test podniesionego labiryntu krzyżowego

Ocena zachowań lękowych u myszy została przeprowadzona z zastosowaniem testu EPM (ang. *elevated plus maze*) (Rys.1). Jest on jednym z doświadczalnych testów służących do oceny zachowań lękowych u zwierząt (myszy, szczury), w którym wykorzystuje się naturalną awersję gryzoni do eksplorowania otwartych przestrzeni na wysokości. Labirynt złożony jest z czterech skrzyżowanych ramion (dwa otwarte - 30 x 5 x 0,25 cm, dwa zamknięte - 30 x 5 x 15 cm) tworzących znak plusa, które są uniesione 45 cm nad podłogą oraz centralnej platformy utworzonej przez skrzyżowanie ramion (5 x 5 cm). Doświadczenia zostały przeprowadzone w cichym, zaciemnionym pokoju. Centralny kwadrat labiryntu oświetlono równomiernie matowym światłem (10 lux).

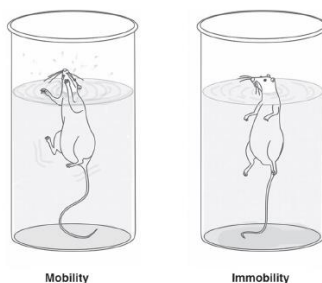
Podczas eksperymentu każdą mysz umieszczono pojedynczo na centralnej platformie labiryntu, w taki sposób, aby przednia część ciała zwierzęcia zwrócona była w kierunku ramienia otwartego i zwierzę posiadało możliwość swobodnego poruszania się we wszystkich kierunkach. Obserwacja zachowania zwierząt (5 min) podczas badania obejmowała: pomiar czasu przebywania myszy w otwartych ramionach EPM, jako procent ogólnego czasu eksploracji; pomiar ilości wejść do otwartych ramion EPM, jako procent ogólnej ilości wejść do ramion labiryntu; pomiar ilości wejść do ramion otwartych i zamkniętych, jako całkowita liczba wejść do obu ramion EPM (Pellow i in. 1985).



Rys.1. EPM- schemat, zmodyfikowano na podstawie (Cryan i Holmes 2005).

Test wymuszonego pływania

Rozwój zachowań depresyjnych zbadano przy użyciu testu wymuszonego pływania (test Porsolt'a, *forced swim test*, FST). Metoda polega na obserwacji myszy zmuszonej do pływania, w okolicznościach, w których nie ma ona możliwości wydostania się z wody (Rys. 2). Po początkowym okresie zwiększonej aktywności, zwierzę zaprzestaje dalszych prób uwolnienia się. FST polega na umieszczaniu myszy pojedynczo w cylindrycznym naczyniu, wypełnionym wodą o temperaturze 23-25°C na okres 6 minut. Przy zastosowaniu stoperów sumujących mierzy się czas pomiędzy 2 a 6 minutą eksperymentu, w którym mysz znajduje się w bezruchu (ang. *immobility*), czyli wykonuje jedynie ruchy niezbędne do utrzymania głowy ponad powierzchnią wody. Znieruchomienie zwierzęcia odpowiada ludzkiemu poczuciu bezradności (Abelaira i in. 2013, Kędzińska i Wach 2016).



Rys. 2. Test wymuszonego pływania – schemat, zmodyfikowano na podstawie (Abelaira i in. 2013).

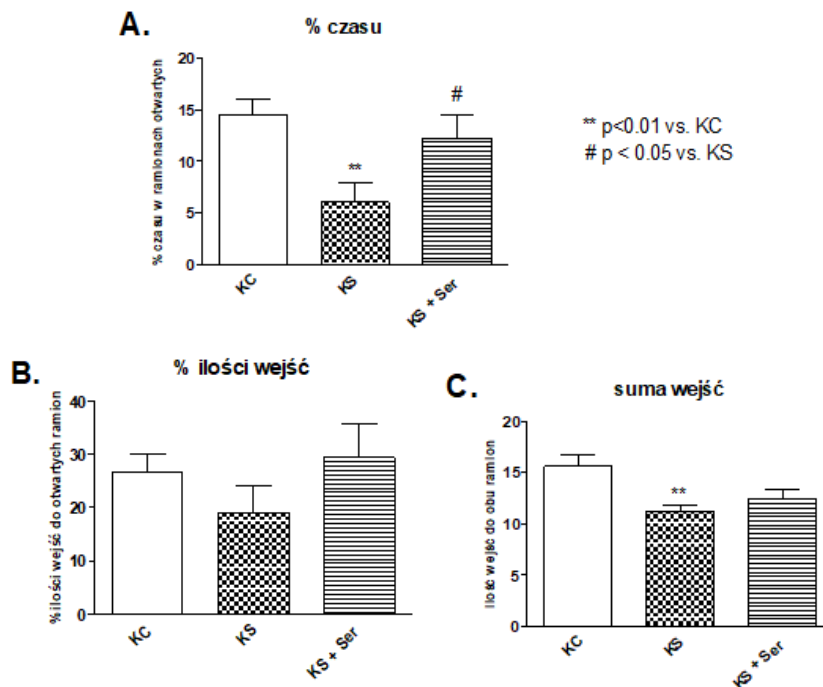
Ocena aktywności lokomotorycznej

Do pomiaru aktywności lokomotorycznej zastosowano system śledzenia Opto-Varimex-5 Auto – Track (Columbus Instruments). Każde zwierzę umieszczane jest, pojedynczo, w skrzynce, zbudowanej z 4 przezroczystych ścian i pokrywy (43 x 43 x 32cm). Skrzynki zaopatrzone są w 4 emiterzy podczerwieni (każdy o 16 wiązkach laserowych) i 4 detektory monitorujące ruch myszy. Swobodnie poruszające się zwierzę przecina wiązki laserowe, co rejestrowane jest, jako ruchliwość i odczytywane jako przebyte dystans w cm (Orzelska-Górka i in. 2019).

3. Wyniki

3.1 Rozwój zachowań lękowych u myszy narażonych na działanie stresora mierzony w EPM.

Analiza wariancji *one-way* ANOVA wykazała istotne statystycznie różnice w odniesieniu do czasu spędzanego w otwartych ramionach labiryntu, wyrażonego w procentach [F(2,21)=5,358; p=0,0132, Rys. 3.A] oraz do łącznej ilości wejść do obu ramion [F(2,21)=5,889; p=0,0093, Rys. 3.C]. Natomiast nie wykazała różnic statystycznych w odniesieniu do ilości wejść do otwartych ramion labiryntu, wyrażonej w procentach [F(2,21)=1,142; p=0,3381, Rys. 3.B] Test *post-hoc* Bonferroniego wykazał istotne statystycznie skrócenie czasu spędzanego w otwartych ramionach (p<0,01) w grupie narażonej na działanie stresora (stresowanej, KS) w porównaniu z grupą kontrolną (niestresowaną, KC). W grupie stresowanej otrzymującej sertralinę (15 mg/kg, kontrola pozytywna), wykazano zaś istotne statystycznie wydłużenie czasu spędzanego w otwartych ramionach w stosunku do KS (Rys. 3A). Całkowita liczba wejść do obu ramion EPM, będąca miarą ruchliwości zwierząt, znacznie zmniejszyła się w grupie KS (p<0,01) w stosunku do grupy KC.

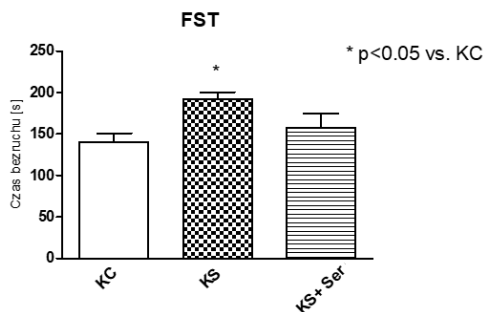


Rys. 3. Rozwój zachowań lękowych u myszy narażonych na działanie stresora (prąd elektryczny), mierzony w EPM.

3.2 Rozwój zachowań depresyjnych u myszy narażonych na działanie stresora mierzony w FST.

Analiza wariancji *one-way* ANOVA wykazała statystycznie istotne różnice między grupami w odniesieniu do wartości czasu bezruchu [F(2,21)=3,259; p= 0,0585]. Test *post-hoc* Bonferroniego wykazał istotne wydłużenie czasu bezruchu (p<0.05) w grupie narażonej na działanie stresora

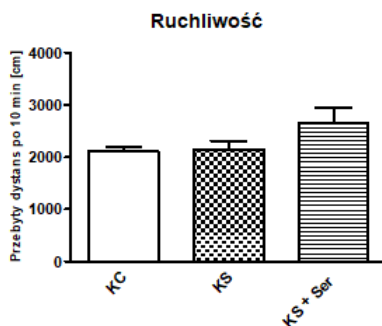
(stresowanej, KS) w porównaniu z grupą kontrolną, niestresowaną (KC). W grupie stresowanej otrzymującej sertralinę (15 mg/kg, kontrola pozytywna), nie wykazano istotnych statystycznie zmian czasu bezruchu w stosunku do KS (Rys. 4).



Rys. 4. Rozwój zachowań depresyjnych u myszy narażonych na działanie stresora (prąd elektryczny), mierzony w FST.

3.3 Wpływ czynników stresowych na aktywność lokomotoryczną myszy.

Analiza wariancji *one-way* ANOVA nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami zwierząt, w odniesieniu do średniej odległości przebytej przez myszy w ciągu 10 minut badania [$F(2,21) = 2,336$; $p = 0,1213$, Rys. 5].



Rys. 5. Wpływ czynników stresowych modelu *footshock* na aktywność lokomotoryczną myszy.

4. Dyskusja i wnioski

Liczne dowody naukowe wskazują, że traumatyczne zdarzenia mogą prowadzić do powstania PTSD i w konsekwencji rozwinięcia się objawów lękowych czy depresji. Problem psychiatryczny jakim jest PTSD, a zwłaszcza jego podłoże neurobiologiczne, wciąż pozostają niewystarczająco zbadane. Ponadto mimo obecności na rynku farmaceutycznym wielu leków, medycyna nadal nie ma dostępu do substancji o działaniu kompleksowym, które łączyłyby wysoką specyficzność działania z niskim potencjałem uzależniającym i działaniami niepożądanymi. Dlatego niezwykle istotne są badania przedkliniczne skupiające się na poszukiwaniu nowych leków mogących łagodzić złożone symptomy PTSD.

Eksperymenty przedkliniczne przeprowadzane są z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych, aby dokładnie określić wpływ nowej substancji na cały organizm żywy. PTSD posiada bardzo złożony obraz kliniczny, stąd do badania potencjalnych leków, łagodzących jego objawy, potrzebny jest wiarygodny model doświadczalny. Dlatego też, przy modelowaniu PTSD u zwierząt poszukuje się odpowiedniego wzorca, który będzie naśladował charakterystyczne objawy.

Do tej pory w farmakologii behawioralnej opracowano kilka modeli PTSD, m.in. model SPS, PSS czy FC (Bertaina-Anglade i in. 2017). W prezentowanej pracy zastosowano model drażnienia prądem elektrycznym o odpowiedniej częstotliwości i czasie trwania, który stanowi złożony czynnik stresujący, obejmujący zarówno elementy fizyczne jak i emocjonalne. Badania naukowe pokazują, że

drażnienie prądem może powodować u zwierząt zmiany behawioralne i neurochemiczne odzwierciedlające depresję, lęk i PTSD u ludzi. Zwierzęta na ogół nie przyzwyczajają się do tych bodźców w porównaniu z innymi stresorami takimi jak unieruchomienie, hałas, jasne światło, wysoka lub niska temperatura. Dodatkowo, wybrany model pozwala kontrolować intensywność i czas trwania stosowanego bodźca (Bali 2015).

Wybór najbardziej odpowiedniego modelu dla każdego eksperymentu jest ważny dla uzyskania wiarygodnych wyników, dlatego w naszej pracy zdecydowaliśmy się na sprawdzenie możliwości wykorzystania modelu drażnienia prądem elektrycznym (*footshock*) w warunkach laboratorium, w którym prowadziliśmy badania. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają zasadność stosowania tego modelu PTSD. Po pewnym okresie od narażenia na stresor u zwierząt obserwowano rozwój zachowań prołękowych i prodepresyjnych. Grupa zwierząt poddanych procedurze *footshock* (kontrola stresowana, KS) wykazała zachowania prołękowe w teście EPM, co manifestowało się statystycznie istotnym skróceniem czasu spędzanego przez zwierzęta w otwartych ramionach labiryntu, jak również zmniejszoną ilością wejść do obu typów ramion labiryntu. Grupa zwierząt poddanych procedurze *footshock* (kontrola stresowana, KS) wykazała zachowania prodepresyjne w teście FST, co przejawiało się statystycznie istotnym wydłużeniem czasu bezruchu. Zachowania te były znacząco redukowane podaniem sertraliny. Sertralina –SSRI, użyta jako kontrola pozytywna, statystycznie istotnie zwiększała, znacząco obniżyła w wyniku stresowania, procent czasu spędzanego w ramionach otwartych labiryntu. Obserwowano również skrócenie wydłużonego czasu bezruchu w FST po podaniu sertraliny, choć wynik ten nie był istotny statystycznie. Otrzymane wyniki są zgodne dostępnymi publikacjami, których autorzy również wykorzystali model *footshock* do wywołania objawów PTSD. Jin i wsp. (2016) zastosowali metodykę analogiczną do tej prezentowanej w poniższej pracy tzn. 1 dzień narażenia na drażnienie prądem o natężeniu 0,8 mA. Taka procedura, podobnie jak w naszej pracy, prowadziła do rozwoju zachowań lękowych u myszy, które były niwelowane podaniem sertraliny w dawce 15 mg/kg.

Dane z przeprowadzonych badań umożliwiają dokładniejsze opracowanie modelu PTSD u myszy. Procedura *footshock* jest obiecującym modelem do poszukiwania nowych strategii i badania potencjalnych leków, które mogłyby zmniejszać zaburzenia ośrodkowe powstałe na skutek traumatycznych przeżyć. Z tego powodu zasadne wydaje się kontynuowanie badań nad podłożem neurobiologicznym PTSD i nowymi potencjalnymi lekami, w zaadaptowanym do istniejących w OMD w Lublinie warunków modelu *footshock*.

5. Literatura

- Abelaira HM., Reus GZ., Quevedo J (2013) Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35:112–120.
- Bossini L, Casolaro I, Koukouna D et al. (2016) PTSD in victims of terroristic attacks – a comparison with the impact of other traumatic events on patients' lives. *Psychiatria Polska*, 50(5):907–921.
- Badura-Madej W, Dobrzyńska-Mesterhazy A (2000) Przemoc w rodzinie. Interwencja kryzysowa i psychoterapia. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Bali A, Jaggi S (2015) Electric foot shock stress: a useful tool in neuropsychiatric studies. *Reviews in the neurosciences*, 26(6):655-677.
- Bracha HS (2006) Human brain evolution and the “Neuroevolutionary Time-depth Principle”: Implications for the Reclassification of fear-circuitry-related traits in DSM-V and for studying resilience to warzone-related posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30:827-853.
- Bertaina-Anglade V, O'Connor SM, Andriambelason E (2017) A perspective on the contribution of animal models to the pharmacological treatment of posttraumatic stress disorder, *Australasian Psychiatry*, 25(4):342–347.
- Cryan JF., Holmes A (2005) Model organisms: The ascent of mouse: Advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(9):775-790.
- Dąbkowska M (2008) Rozpoznanie zespołu stresu pourazowego. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, 3, 2:80-84.

- Kędzierska E, Wach I (2016) Using tests and models to assess antidepressant-like activity in rodents. *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* 29 (2):61-65.
- Jin Z, Liu J, Liu X et al. (2016) Anxiolytic effects of GLYX-13 in animal models of posttraumatic stress disorder-like behaviour. *Journal of Psychopharmacology* 30(9):913-21.
- Orzelska-Górka J et al. (2019) Monoaminergic system is implicated in the antidepressant-like effect of hyperoside and protocatechuic acid isolated from *Impatiens glandulifera* Royle in mice. *Neurochemistry International* 128 206–214.
- Pellow S, Chopin P, File SE et al. (1985) Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14(3):149-167.
- Sood S. (2020) Psychological effects of the Coronavirus disease - 2019 pandemic. *Research & Humanities in Medical Education*, 7:23-26.
- Souza RR, Noble LJ, McIntyre CK (2017) Using the Single Prolonged Stress Model to Examine the Pathophysiology of PTSD, 11(8):615.
- Qiu ZK, Zhang LM, Zhao N et al. (2013) Repeated administration of AC-5216, a ligand for the 18 kDa translocator protein, improves behavioral deficits in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 45:40-46.
- Zhang ZS, Qiu ZK, Hec JL et al. (2017) Resveratrol ameliorated the behavioral deficits in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 161:68-76.

7. Zespół stresu pourazowego - etiologia, objawy i możliwości farmakoterapii

Posttraumatic Stress Disorder- etiology, symptoms and pharmacotherapy

Aleksandra Modrzewska⁽¹⁾, Ewa Kędzierska⁽²⁾, Ewa Gibuła-Tarłowska⁽²⁾, Jolanta Orzelska-Górka⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: dr n. farm. Jolanta Orzelska-Górka

Modrzewska Aleksandra: ola.modrzewska96@gmail.com

Słowa kluczowe: PTSD, stresor, pandemia, SSRI

Streszczenie

Zespół stresu pourazowego (ang. *Posttraumatic Stress Disorder, PTSD*) rozwija się u niektórych osób, które przeżyły wyjątkowo trudną sytuację np. wypadek komunikacyjny. Gdy nie ma możliwości rozwinięcia skutecznych sposobów radzenia sobie ze stresem, dochodzić może do przeciążenia emocjonalnego. Za inicjację reakcji stresowej odpowiada aktywacja dwóch układów: sympatyczno-nadnerczowego i osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. PTSD jest determinowany zarówno przez czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Klasyczne objawy PTSD to powtarzające się epizody przeżywania urazu w natrętnych wspomnieniach, unikanie bodźców kojarzących się z nim, izolacja i zubożenie emocjonalne. Rozwijające się często symptomy wtórne takie jak lęk czy depresja powodują poważne trudności w codziennym funkcjonowaniu. Stosowana farmakoterapia PTSD obejmuje m.in. leki przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i normotymiczne, jednak nie jest skuteczna u wszystkich pacjentów, stąd wciąż stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny.

1. Wstęp

Zespół stresu pourazowego (ang. *Posttraumatic Stress Disorder, PTSD*) jest zaburzeniem lękowym, które bardzo często ma charakter przewlekły. Rozwija się jako konsekwencja doświadczenia niezwykle silnej traumy psychicznej (Dębiec 2006). PTSD może dotknąć zarówno osobę, która osobiście doznała, jak i była naocznym świadkiem traumatycznego zdarzenia. Takim wydarzeniem może być zagrożenie zdrowia, narażenie życia lub śmierć. Zespół jest obserwowany u:

- żołnierzy na obszarach objętych wojną,
- ofiar napadów, porwań, tortur, przemocy psychicznej,
- poszkodowanych w wypadkach komunikacyjnych,
- rannych w wyniku katastrof,
- świadków/uczestników ataków terrorystycznych,
- ofiar molestowania czy nadużycia seksualnego (Bossini i in. 2016),
- ludzi przebywających w przymusowej izolacji (co zaobserwowano obecnie, podczas szerzenia się pandemii koronawirusa) (Hawryluck i in. 2004; Sood 2020).

Warto zaznaczyć, że nie u każdej osoby, która przeżyła traumę, PTSD się rozwinię. Etiologia PTSD jest bardzo złożona. Na podłożu biochemicznym przyczyny PTSD obejmują zaburzone funkcjonowanie układów takich jak: układ noradrenergiczny, dopaminergiczny i serotonergiczny. Kluczowym czynnikiem w rozwoju PTSD jest zwiększone stężenie hormonów reakcji stresowej. By klinicznie potwierdzić PTSD, zgodnie z kryteriami, objawy muszą być w pewien sposób powiązane z traumatycznym zdarzeniem. Symptomy zazwyczaj pojawiają się po miesiącu od zdarzenia lub nawet później (Dąbkowska 2008). Zgodnie z klasyfikacją Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III* z 1980 roku) za stresor uznaje się traumatyczne zdarzenie, które mogłoby wywołać objawy dystresu (reakcji organizmu na zagrożenie) u prawie każdego. Według DSM-III-R z 1987 roku stresor to zdarzenie,

które jest poza zakresem naturalnych ludzkich przeżyć i byłoby zakłócające dla właściwie wszystkich ludzi. Według wersji DSM-IV z 1994 roku stresorem jest traumatyczne zdarzenie związane z zagrożeniem życia, poważnym zranieniem, śmiercią oraz reakcją obejmującą wzmożony strach czy poczucie bezradności. Wraz z postępem badań i wiedzy, kryteria ulegają dopracowaniu.

Zgodnie z terminologią medyczną, stres to zespół reakcji, które powstają jako odpowiedź na bodziec nieobojętny biologicznie – stresor. Czynniki – stresory dzieli się na fizyczne i psychiczne, w zależności od sposobu, przez który informacja o nich dociera do organizmu. Stresory fizyczne powodują, iż obiektywna ocena informacji dokonywana przez organizm, nie różni się od subiektywnej. Biorąc pod uwagę stresory psychiczne, istotną rolę w rozpoznaniu informacji odgrywają przebyte doświadczenia i nastawienie emocjonalne. Sytuacja stresowa prowadzi do rozpoczęcia specyficznej reakcji, która ma spowodować jej rozwiązanie. Z drugiej strony rozpoczyna niespecyficzną ogólną odpowiedź organizmu, która ustawia go na odpowiednim szczeblu funkcjonowania psychofizycznego, co sprawia, że znalezienie i przeprowadzenie wspomnianej reakcji specyficznej staje się łatwiejsze. Zazwyczaj kończy się to rozwiązaniem sytuacji stresowej i nauczeniem skutecznych form funkcjonowania (Landowski 2007).

2. Rozpowszechnienie PTSD

Szacuje się, że ciężki uraz psychiczny dotyka w ciągu życia co trzecią osobę. PTSD dotyka od 10 do 20% z nich, co stanowi według różnych źródeł, od 1 do 12,3% ogółu populacji (Heitzman 2002; Hawryluc i in. 2004; The Recovery Village 2020). Zespół dwukrotnie częściej dotyka kobiet niż mężczyzn. Skłonność do zapadania na PTSD ma związek z wielkością urazu psychicznego oraz obciążeniem genetycznym. Osoby pochodzące z rodzin, gdzie pojawił się zespół, zareagują nawet na słaby uraz. Natomiast na silny uraz mogą zareagować osoby z obciążeniem genetycznym jak i bez niego. Dostrzega się znacznie częstsze występowanie PTSD w wyniku traumy wywołanej przez ludzi (od 5 do 10 razy częściej w wyniku wojny, terroryzmu, walki), niż w wyniku traumy wywołanej katastrofą naturalną (powodzią, huraganem, pożarem) (Bracha 2006).

3. Czynniki ryzyka PTSD

PTSD jest determinowany zarówno przez czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Czynniki predykcyjne PTSD przypisuje się do czterech kategorii:

- a) do pierwszej należą przedtraumatyczne czynniki podatności, np. historia zaburzeń psychicznych w rodzinie, wykorzystywanie fizyczne w dzieciństwie, wczesna trauma
- b) do drugiej zalicza się wielkość stresora, np. czas trwania działań wojennych dla żołnierzy
- c) trzecia obejmuje przygotowanie do zdarzenia wywołującego stres, poprzez trening
- d) przy ostatniej kategorii bierze się pod uwagę reakcję podczas działania stresora np. dysocjacja świadomości (zmiany w pojęciu tożsamości, pamięci, percepcji), reakcje chaotyczne (Shalev i in. 1996, Lis-Turlejska 2005).

Udowodniono, że skłonność do rozwoju PTSD jest warunkowana przez wiele genów. Na ich ekspresję może mieć wpływ stres, który wystąpił we wczesnym okresie życia (Nemeroff i in. 2006). W wyniku tego doznania zachodzą zmiany czynnościowe oraz zmiany strukturalne w mózgu. Zmiany te są tym poważniejsze im wcześniejszy etap rozwoju człowieka. Okres niemowlęcy i dziecięcy rozwoju ludzkiego charakteryzują się szczególną wrażliwością i to od niej zależy nasilenie skutków traumatycznych. Ekspozycja na bodziec stresowy powoduje spadek neurogenezy, czyli procesu powstawania nowych komórek nerwowych w hipokampie za pośrednictwem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) (Dąbkowska 2008). Dzieci, które doświadczyły przemocy, miały stwierdzone zmiany w układzie limbicznym, a dokładnie w jądrze migdałowatym, hipokampie i w okolicach przegrody. Jak wiadomo układ ten odpowiada za regulację zachowań emocjonalnych, takich jak odczucie przyjemności, euforii czy strachu. Jest także istotny w zapamiętywaniu i motywacji. Zmiany strukturalne zachodzące w układzie limbicznym zwiększają wrażliwość na stres w późniejszych etapach życia. Pacjenci cierpiący na PTSD częściej mają skłonność do negatywnych myśli, która może mieć podłoże właśnie wśród czynników genetycznych lub genetyczno-środowiskowych. Udowodniono, że osoby o negatywnej samoocenie w łatwiejszy

sposób reagują niekorzystnie na traumatyczne zdarzenia. Sprzyja temu poczucie naznaczenia przez wydarzenie i przypisywanie sobie winy (Dąbkowska 2008). Zgodnie z wynikami badań, pacjenci dotknięci PTSD, cierpieli w przeszłości na inne zaburzenie psychiczne kilkakrotnie częściej niż osoby bez PTSD. Chorobą, często towarzyszącą temu zespołowi jest depresja, co wiąże się ze wzrostem natężenia ciężkich objawów. Depresja towarzyszy 47,9% przypadków wystąpienia PTSD. Inne jednostki poprzedzające wystąpienie zespołu to lęk paniczny czy lęk uogólniony (Zayfert i in. 2002).

4. Podłoże neurobiologiczne PTSD

Za uruchomienie reakcji stresowej odpowiada aktywacja dwóch układów: sympatyczno-nadnerczowego (ang. *sympathetic-adrenomedullary*, SAM) i osi HPA. SAM jest tworzony przez część współczulną układu autonomicznego i rdzeń nadnerczy, a HPA przez oś neuroendokrynną, którą rozpoczyna wydzielana przez jądro przykomorowe podwzgórza kortykoliberyna (ang. *corticotropin-releasing hormone*, CRH), a kończą uwalniane przez korę nadnerczy glikokortykosteroidy. Układ SAM jest aktywowany już w pierwszej chwili reakcji stresowej, co powoduje wydzielanie przez komórki rdzenia nadnerczy adrenaliny i noradrenaliny, które przenikają do krwioobiegu. Aminy te, łącząc się z receptorami adrenergicznymi, przygotowują organizm do odpowiedzi na dany bodziec stresowy. Polega ona na: zwiększeniu częstotliwości oddechów, przyspieszeniu akcji serca, rozszerzeniu ścian naczyń krwionośnych mięśni szkieletowych, zwężeniu naczyń w skórze i układzie pokarmowym, co skutkuje lepszym ukrwieniem mózgu i mięśni. W wyniku aktywacji glikogenolizy w wątrobie zwiększa się stężenie glukozy we krwi, która zostaje wykorzystana jako źródło energii w działaniach obronnych (Landowski 2007). Bodźce stresowe powodują też wzrost stężenia neuropeptydu Y (NPY), który bierze udział w kurczeniu naczyń krwionośnych, wzroście ciśnienia tętniczego i przyspieszeniu akcji serca (Heitzman 2002). Oś stresu, czyli HPA zostaje aktywowana z ok. 30 minutowym opóźnieniem; sprawuje kontrolę nad przebiegiem całej reakcji stresowej i decyduje o jej końcu (Landowski 2007). Kaskadę zmian wzdłuż osi HPA rozpoczyna CRH, która jest przenoszona do przedniego płata przysadki. Hamuje wydzielanie hormonu luteinizującego, gonadoliberyny i testosteronu, co zmniejsza aktywność seksualną i wpływa negatywnie na płodność. W reakcji stresowej biorą udział także oksytocyna, wazopresyna argininowa i wazoaktywny peptyd jelitowy. Poprzez uwolnienie CRH i wazopresyny argininowej następuje synteza proopiomelanokortyny. Z niej powstaje przysadkowy hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH), który jest przenoszony do kory nadnerczy, gdzie wzmacnia sekrecję glikokortykosteroidów. Substancje te hamują wydzielanie CRH i ACTH w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Ważną rolę w reakcji stresowej odgrywa również CRH zlokalizowany poza podwzgórzem. Neurony, które go zawierają znajdują się m.in. w korze czołowej, jądrze środkowym ciała migdałowatych, jądrze półleżącym, substancji szarej, miejscu sinawym, jądrach szwu i zakręcie obręczy. Sprawia to, że CRH odgrywa zasadniczą rolę w aktywacji procesów lękowych (Heitzman 2002).

5. Objawy PTSD

Symptomy PTSD nie ujawniają się od razu po przebytych traumatycznym zdarzeniu, ale po okresie utajenia. Czas ten może trwać nawet od kilku miesięcy do pół roku. U większości objawy ustępują całkowicie, ale u niewielkiej liczby osób mogą mieć przebieg przewlekły, który może przejść w trwałą zmianę osobowości (Międzynarodowa Klasyfikacja chorób ICD-10).

Objawy PTSD można przypisać do czterech kategorii (tetrad objawów):

- a) przeżywanie traumy w snach i nawracających wspomnieniach (reminiscencje), kiedy emocje mogą być tak silne jak w chwili przeżywanego urazu,
- b) uporczywe unikanie bodźców związanych z urazem (unikanie myśli, rozmów, sytuacji kojarzących się z urazem),
- c) zawężanie spostrzegania i zachowania, czyli stan izolacji i zubożenia emocjonalnego,
- d) nadmierne pobudzenie, stan ciągłej gotowości – poczucie możliwości powrotu niebezpieczeństwa. Objawia się to przyspieszonym rytmem serca, podwyższonym ciśnieniem

tętnicznym, niepokojem, potliwością, czujnym snem i reagowaniem nieproporcjonalnym lękiem (Heitzman 2002).

Ponadto, ludzie po przeżytych traumatycznych zdarzeniach mogą odczuwać uciążliwe, przewlekłe objawy wtórne (skojarzone), które składają się na bardziej złożony obraz kliniczny:

- a) brak odczuwania przyjemności (anhedonia), unikanie kontaktu z innymi, izolowanie się, a nawet myśli samobójcze,
- b) napady paniki (lęk napadowy i lęk uogólniony),
- c) wyparcie zdarzenia,
- d) depresja, dystymia (przewlekła depresja z lękiem),
- e) somatyzacja – dyskomfort psychologiczny w formie objawów somatycznych (cielesnych) (Cebella i Łucka 2007).

6. Rozpoznanie PTSD.

Szczegółowe kryteria diagnostyczne PTSD wg piątej edycji DSM przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kryteria diagnostyczne PTSD wg DSM-5 (Bossini i in. 2016).

Kryterium A	Oznacza, iż osoba narażona była świadkiem, doświadczyła lub została skonfrontowana z traumatycznym zdarzeniem, które obejmowało poważne zranienie fizyczne, zagrożenie utraty życia lub śmierć.
Kryterium B	Obecność przynajmniej jednego objawu intruzji (wtargnięcia) związanego z traumatycznym zdarzeniem, które pojawiło się w jego następstwie. Powracające niechciane intruzywne, stresujące wspomnienia Powracające dręczące sny, których treść związana jest z traumatycznym zdarzeniem. Reakcje dysocjacyjne (np. przebłyski wspomnień), w czasie których osoba czuje się lub zachowuje, jakby traumatyczne zdarzenie znów miało miejsce (z najbardziej ekstremalnym nasileniem polegającym na utracie orientacji w otaczającej rzeczywistości). Silny/przedłużający się stres psychologiczny w przypadku ekspozycji na wewnętrzne lub zewnętrzne sygnały symbolizujące bądź przypominające traumatyczne zdarzenie. Silne reakcje fizjologiczne w przypadku ekspozycji na wewnętrzne lub zewnętrzne sygnały symbolizujące bądź przypominające traumatyczne zdarzenie.
Kryterium C	Uporczywe unikanie bodźców związanych z traumą, które pojawiło się po traumatycznym zdarzeniu, przejawiające się jednym lub obydwoma poniższymi objawami: Unikanie lub usiłowanie uniknięcia przykrych wspomnień, myśli lub uczuć dotyczących albo ściśle związanych z traumatycznym zdarzeniem. Unikanie lub usiłowanie uniknięcia zewnętrznych bodźców przypominających traumatyczne zdarzenie, które wzbudzają przykre wspomnienia, myśli lub uczucia (ludzi, miejsc, sytuacji).
Kryterium D	Negatywne zmiany w sferze poznawczej i emocjonalnej, które pojawiły/nasiliły się po traumatycznym zdarzeniu, przejawiające się co najmniej dwoma z poniższych: Niemożność przypomnienia sobie ważnych aspektów traumatycznego zdarzenia (zazwyczaj wiążące się z amnezją dysocjacyjną, nie z urazem głowy, spożyciem alkoholu/użyciem narkotyków). Utrwalone i przesadne negatywne przekonania dotyczące siebie, innych ludzi lub świata (np. „jestem złym człowiekiem”, „nikomu nie można ufać”, „świat jest absolutnie niebezpieczny” czy „mój układ nerwowy jest kompletnie zrujnowany”).

	Utrwalony i zniekształcony sposób myślenia o przyczynach lub konsekwencjach traumatycznego zdarzenia, który prowadzi do obwiniania siebie lub innych osób. Utrwalony, negatywny stan emocjonalny (strach, złość, poczucie winy/wstydu). Wyraźne ograniczone zainteresowanie lub udział w ważnych aktywnościach. Poczucie oddalenia od innych ludzi lub wyobcowania Uporczywa niezdolność do przeżywania pozytywnych uczuć (szczęścia, miłości).
Kryterium E	Wyraźne zmiany we wzbudzeniu i reaktywności, które zaczęły się lub nasiliły po traumatycznym zdarzeniu, w postaci co najmniej dwóch z poniżej wymienionych: Drażliwość lub wybuchy złości. Zachowania ryzykanckie lub autodestrukcyjne. Wzmózona czujność. Nadmierne silna reakcja na niespodziewane bodźce. Trudności z koncentracją. Trudności z zasypianiem lub snem.
Kryterium F	Okres trwania zaburzenia (kryteria B, C, D, E) wynosi więcej niż 1 miesiąc.
Kryterium G	Zaburzenie jest przyczyną dystresu lub nieprawidłowości w życiu społecznym, zawodowym i innych istotnych obszarach funkcjonowania.
Kryterium H	Zaburzenie nie jest skutkiem zażywania substancji psychoaktywnych i nie wynika z innych medycznych uwarunkowań.

7. PTSD w dobie pandemii

Pandemia, spowodowana przez wirusa SARS-CoV-2 jest związana z zagrożeniem dla zdrowia i życia ludzi na całym świecie z powodu samej choroby, jak i jej powikłań. U niektórych osób jej następstwa społeczne i ekonomiczne mogą prowadzić do nasilenia stresu w stopniu, który przekracza zdolności człowieka do przystosowania i radzenia sobie z nim. Prowadzi to do rozwinięcia objawów depresyjnych i lękowych o istotnym klinicznie nasileniu. Badania mówią, że dotyczy to w szczególności:

- - osób młodych, stanu wolnego, w związkach nieformalnych, niemieszkających ze swoimi partnerami;
- - uczniów i studentów, którzy zostali zmuszeni do przestawienia się na edukację zdalną;
- - osób z niższym statusem socjoekonomicznym;
- - pracowników służby zdrowia;
- - osób przebywających na kwarantannie;
- - osób, które były zakażone koronawirusem;
- - osób, które straciły pracę i/lub ciągłość wynagrodzenia.

W przypadku braku możliwości rozwinięcia skutecznych sposobów radzenia sobie, zwłaszcza przy braku wsparcia społecznego, dochodzić może do przeciążenia emocjonalnego. Mierzenie się z kryzysem epidemii i koniecznością obciążającej emocjonalnie adaptacji do zmian w funkcjonowaniu, powoduje objawy depresyjne i lękowe, które prawdopodobnie będą utrzymywać się w czasie i przybierać postać chroniczną, prowadząc do rozwinięcia PTSD (Gambin 2020).

8. Farmakoterapia PTSD

Po przeżytych traumatycznym zdarzeniu, pacjent potrzebuje indywidualnie dopasowanej psychoterapii wraz z farmakoterapią. Pomoc powinna obejmować zrozumienie, budowanie poczucia kontroli, wzmacnianie własnej autonomii, odbudowanie zaufania, uznanie doświadczeń chorego.

Psychoterapia obejmuje terapię kognitywno-behawioralną, terapię ekspozycyjną, trening oswojania stresu, desensytyzację (odwrażliwienie) i terapię dynamiczną (Dąbkowska 2008). Farmakoterapia PTSD opiera się na stosowaniu leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), selektywnych inhibitorów wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI), leków anksjolitycznych (przeciwłękowych), normotymicznych (normalizujących zaburzenia nastroju), nootropowych (poprawiających funkcje poznawcze) oraz nasennych o niskim potencjale uzależniającego (Dąbkowska 2008).

Symptodem wtórnym PTSD są często napady paniki (lęk napadowy). W leczeniu zaburzeń lękowych najczęściej stosuje się SSRI. Odpowiedź na terapię następuje po 6 lub nawet 12 tygodniach od jej rozpoczęcia. Substancje stosowane to sertralina, citalopram, escitalopram, fluoksetyna i paroksetyna. SSRI są lekami przeciwdepresyjnymi i są pozbawione nadmiernego działania uspokajającego – działają raczej aktywizująco. Do działań niepożądanych zalicza się zaburzenia snu, zawroty głowy, drżenie mięśni, nadmierne pocenie się, zmianę fazy w epizod maniakalny oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty). U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na SSRI są stosowane odwracalne inhibitory monoaminooksydazy (MAOI) np. moklobemid, który ma podobną aktywność terapeutyczną do SSRI. Hamuje proces oksydatywnej degradacji monoamin. W efekcie zwiększa się stężenie dopaminy, noradrenaliny i serotoniny w mózgu. W leczeniu wykorzystywane są też związki z grupy SNRI, np. wenlafaksyna. Nie jest ona jednak bardziej skuteczna od SSRI i powinna być rozważona jako opcja terapeutyczna dopiero po uprzednim stosowaniu leków z tej grupy. SNRI hamują wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny, ale nie mają powinowactwa do receptorów adrenergicznych, cholinergicznych czy histaminowych. Następną grupę leków stosowanych w lęku napadowym stanowią trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mają gorszą tolerancję niż SSRI, stąd stanowią leki kolejnego rzutu. Efektywność wykazują imipramina i klomipramina. Nieliczne badania wskazują też na skuteczność nortryptyliny oraz dezipraminy. Ich mechanizm działania opiera się na zablokowaniu wychwytu zwrotnego amin biogennych (przede wszystkim noradrenaliny i serotoniny), co prowadzi do zniesienia zahamowania psychoruchowego. TLPD to starsza generacja leków przeciwdepresyjnych, obciążona wieloma działaniami niepożądanymi, jak suchość w ustach, zatkały/suchy nos, zaburzenia akomodacji, zatrzymanie moczu, zaparcia oraz bardzo niebezpieczne dla życia zaburzenia sercowo-naczyniowe (Mutschler i in. 2013).

W PTSD mogą występować objawy wtórne takie jak lęk uogólniony (*Generalized Anxiety Disorder*, GAD). W jego leczeniu skuteczność wykazują: SSRI, SNRI, TLPD i benzodiazepiny. Za leki pierwszego rzutu uważane są SSRI. Leczenie powinno trwać przynajmniej rok, a odstawianie leków powinno następować powoli, w ciągu około 3 miesięcy. SNRI, np. wenlafaksyna skutecznie eliminuje objawy lęku, działa szybko i skutecznie. Wobec objawów wynikających z aktywacji układu autonomicznego szczególnie skuteczna wydaje się duloksetyna. Skuteczność TLPD jest porównywalna z SSRI, ale cechuje je gorsza tolerancja i z racji tego, są zaliczane do leków trzeciego rzutu. Efekt terapeutyczny widoczny jest po około 3 tygodniach leczenia; TLPD są skuteczne raczej wobec objawów psychicznych lęku niż wobec objawów somatycznych. Kolejną grupą w leczeniu GAD są benzodiazepiny. Działają już od pierwszych zastosowanych dawek, ale można je stosować wyłącznie krótkoterminowo (wyjątkowo do 6 tygodni), ze względu na ich wysoki potencjał uzależniającego; używane są jako leczenie wspomagające lub w nagłej interwencji. Dodatkowo w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych zastosowanie znalazła hydroksyzyna, buspiron oraz pregabalina. Leki te mają efekt porównywalny z benzodiazepinami w krótkotrwałym leczeniu. Hydroksyzyna należy do grupy leków przeciwłękowych o dodatkowych właściwościach uspokajających, przeciwhistaminowych i przeciwwymiotnych. Efekty niepożądane, wynikające z działania antycholinergicznego to najczęściej senność, suchość błon śluzowych, bóle głowy, uczucie zmęczenia (Konopka i in. 2013). W przypadku buspironu efekt terapeutyczny jest wolniejszy (do 3 tygodni). Stosowany jest również w połączeniu z SSRI w celu potencjalizacji ich działania, gdy występuje niepełna skuteczność. Lek ma silne powinowactwo do receptorów serotonionowych 5-HT_{1A}, a także noradrenergicznych, cholinergicznych i dopaminergicznych. Działa przeciwłękowo, ale nie wykazuje działania uspokajającego czy zmniejszającego napięcie mięśniowe. Nie prowadzi

do uzależnienia, a po zaprzestaniu stosowania nie powoduje objawów odstawiennych. Pregabalina, należąca do leków przeciwbólowych i przeciwpadaczkowych, ma coraz większe znaczenie w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego. Związek ma strukturę przypominającą GABA i działa na drogę wchłaniania wapnia do komórek nerwowych, zatem zmniejsza uwalnianie neuroprzekazników związanych z lękiem, napadami drgawkowymi i bólem. Jest to lek bardzo dobrze tolerowany. Początek działania występuje szybciej niż w przypadku leków przeciwdepresyjnych. Rzadko występujące działania niepożądane to zawroty głowy, senność i ogólna sedacja. Według najnowszych publikacji pregabalina może być z powodzeniem stosowana w lęku uogólnionym, zarówno w monoterapii jak i w leczeniu uzupełniającym. Jest optymalnym dodatkiem do kuracji lekami z grup SSRI i SNRI u osób, u których leczenie nie było efektywne (Wasilewski 2016).

9. Podsumowanie

Reakcja na stres jest kwestią indywidualną, głównie uzależnioną od wielkości stresora oraz podatności psychicznej danej osoby. Traumatyczne zdarzenie, czyli silny, nieobojętny biologicznie bodziec, przekraczający możliwości poradzenia sobie z nim, może prowadzić do rozwoju PTSD. Obecna pandemia wirusa SARS-CoV-2 oraz towarzysząca jej izolacja, niepewność o przyszłość i istotne ryzyko śmierci stały się kolejnym ważnym czynnikiem rozwoju PTSD. Klasyczne objawy zespołu to ponowne przeżywanie traumatycznego zdarzenia, unikanie bodźców kojarzących się z nim oraz trwanie w poczuciu ciągłej gotowości na potencjalne zagrożenie, sprawiające poważne trudności w codziennym funkcjonowaniu. Stosowana farmakoterapia PTSD obejmuje m.in. leki przeciwdepresyjne, przeciwłękowe czy normotymiczne, nie jest jednak skuteczna u wszystkich pacjentów, stanowiąc ciągle wyzwanie dla współczesnej medycyny.

10. Literatura

- Bossini L, Casolaro I, Koukouna D et al. (2016) PTSD in victims of terroristic attacks – a comparison with the impact of other traumatic events on patients' lives. *Psychiatria Polska*, 50(5):907–921.
- Bracha HS (2006) Human brain evolution and the “Neuroevolutionary Time-depth Principle”: Implications for the Reclassification of fear-circuitry-related traits in DSM-V and for studying resilience to warzone-related posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30:827-853.
- Cebella A, Łucka I (2007) Zespół stresu pourazowego – rozumienie i leczenie. *Psychiatria*, 4(3):128-136.
- Dąbkowska M (2008) Rozpoznawanie zespołu stresu pourazowego. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, 3(2):80-84.
- Dębiec J (2006) Rola neuroprzekaznictwa noradrenergicznego w modulacji procesów rekonsolidacji pamięci. Nowe możliwości farmakoterapii zespołu stresu pourazowego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 3-4:133-140.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. (1994) Washington American Psychiatric Association.
- Gambin M, Sękowski M, Woźniak-Prus M (2020) Uwarunkowania objawów depresji i lęku uogólnionego u dorosłych Polaków w trakcie epidemii Covid-19 - raport z pierwszej fali badania podłużnego
- Hawryluck L, Gold WL, Robinson S et al. (2004) SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, 10(7):1206-1212.
- Heitzman J (2002) Reakcja na ciężki stres i zaburzenia adaptacyjne. *Psychiatria*. Tom 2. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner.
- ICD-10. (2000) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”.

- Konopka A, Pelka-Wysiecka J, Grzywacz A et al. (2013) Psychosocial characteristic of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. *Progress in Neuropharmacology & Biological Psychiatry*, 230.
- Landowski J (2007) Neurobiologia reakcji stresowej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, 2:26-36.
- Lis-Turlejska M (2005) Traumatyczne zdarzenia i ich skutki psychologiczne. Wydawnictwo Instytutu Psychologii PAN.
- Mutschler E, Gesslinger G, Kroemer HK. i in. (2013) *Farmakologia i Toksykologia*.
- Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB (2006) Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *Journal of Psychiatric Research*, 40:1-21.
- Shalev AY, Peri T, Canetti L et al. (1996) Predictors of PTSD in injured trauma survivors: a prospective study. *American Journal of Psychiatry*, 153:219-225.
- Sood S (2020) Psychological effects of the Coronavirus disease - 2019 pandemic. *Research & Humanities in Medical Education*, 7:23-26.
- The Recovery Village:
<https://www.therecoveryvillage.com/mentalhealth/ptsd/?fbclid=IwAR1JIVH0H4quwtjj49Yn1uIykUt4RGJG7yuGnQvFEvCazuqle4wt1MOKtmc> (dostęp z dn. 19.05.2020).
- Wasilewski D (2016) Pregabalina w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego.
- Zayfert C, Dums A, Ferguson RJ et al. (2002) Health functioning impairments associated with posttraumatic stress disorder, anxiety disorders, and depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 190:233-240.

8. Wykorzystanie surowców roślinnych do produkcji różnych postaci leków roślinnych

The use of plant materials for the production of various forms of herbal medicines

Damian Pielorz^(1,2), 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 Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Młoda Farmacja” przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym 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

Damian Pielorz: d.pielorz14@interia.pl

Słowa kluczowe: surowce roślinne, leki roślinne, zioła

Streszczenie

Celem współczesnej medycyny jest budowanie silnej zależności między pacjentem a lekarzem i farmaceutą. Niezwykle ważne jest utrzymywanie komunikacji na każdym etapie leczenia, tak aby móc przeprowadzić skuteczną farmakoterapię lub diagnostykę. Leczenie farmakologiczne należy traktować jako część kompleksowej strategii w zwalczaniu danej jednostki chorobowej. Obecnie obserwuje się na rynku dużą ilość preparatów, których znaczną część stanowią leki pochodzenia naturalnego. Dzięki obecności wielu substancji czynnych, surowce roślinne są z powodzeniem wykorzystywane w fitoterapii. Rosnąca popularność tych preparatów wynika z faktu, że przy odpowiednim dawkowaniu rzadko przejawiają się ich działania niepożądane. Ponadto wymienione leki można również dostosować w sposób indywidualny dla każdego pacjenta.

W ziołolecznictwie stosowane są różne postaci przetworów roślinnych. Do najpopularniejszych z nich możemy zaliczyć mieszanki ziołowe, odwary, maceraty, napary, nalewki oraz wyciągi, w skład których wchodzi różnego rodzaju substancje pochodzenia roślinnego.

1. Wprowadzenie

Zgodnie z definicją WHO lekiem nazywamy wszelkie substancje lub mieszaniny substancji, które przeznaczone są do leczenia, zapobiegania rozwoju chorób oraz do przywracania, korygowania lub modyfikowania funkcji organicznych u ludzi i zwierząt. W produkcji leków najczęściej używa się substancji otrzymanych na drodze reakcji chemicznych bądź wyizolowanych z surowców farmaceutycznych, najczęściej pochodzenia roślinnego. Otrzymywane leki mogą mieć postać preparatów stałych, półstałych lub płynnych. W ostatnim czasie obserwuje się rosnącą popularność produktów leczniczych pochodzenia roślinnego. Szacuje się, że ich sprzedaż stanowi blisko 30% spośród wszystkich leków dostępnych bez recepty (ang. *over-the-counter drug*, *OTC*) (Horoszkiewicz-Hassan 2010). Rosnąca popularność preparatów pochodzenia naturalnego wynika z faktu, że przy odpowiednim dawkowaniu środki te rzadko wykazują one efekty uboczne i można je stosować przez dłuższy okres czasu. Ich niewątpliwą zaletą jest także to, że są one dostępne w różnej formie, dostosowanej do potrzeb pacjenta i do schorzenia, którego dotyczy.

W recepturze aptecznej do najpopularniejszych roślinnych przetworów roślinnych możemy obecnie zaliczyć mieszanki ziołowe, odwary, maceraty, napary, nalewki a także wyciągi w skład których wchodzi różnego rodzaju substancje pochodzenia roślinnego (Sznitowska 2017).

2. Najpopularniejsze substancje roślinne wykorzystywane w recepturze aptecznej

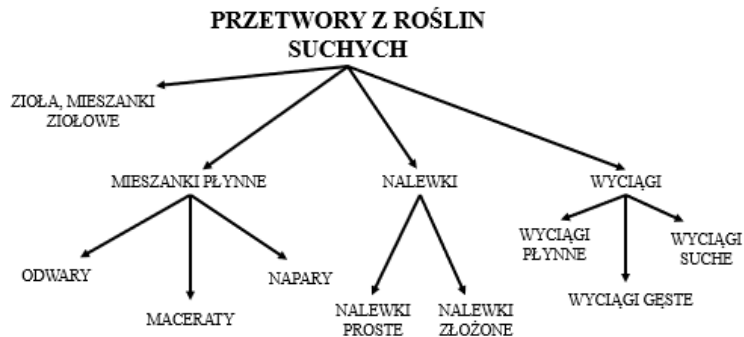
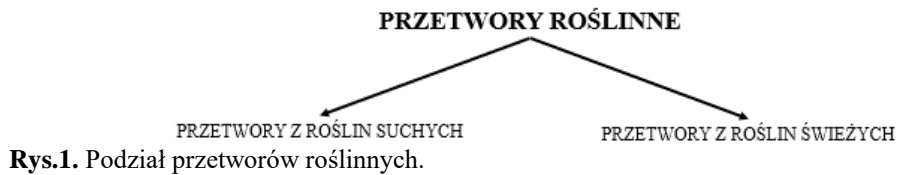
Do związków wykazujących szereg działań leczniczych wykorzystywanych we współczesnej terapii różnych schorzeń zalicza się: węglowodany, związki fenolowe, kumaryny,

chinony, olejki eteryczne, fitosterole, saponiny, alkaloidy, glikozydy, barwniki roślinne (w tym antocyjany) i inne (Kohlmünzer 2017). Flawonoidy są odpowiedzialne za uszczelnianie i wzmacnianie ścian naczyń krwionośnych, co zapobiega rozwojowi żyłaków oraz miażdżycy. Mogą również wykazywać działanie spazmolityczne, przeciwzapalne. Zalicza się je do grupy zmiataczy wolnych rodników, czyli cząstek uwalnianych podczas procesów komórkowych i uszkadzających składniki komórki. Garbniki są wykorzystywane w przypadku pojawienia się zewnętrznych stanów zapalnych skóry (otarcia, ukąszenia owadów) lub w leczeniu biegunek. Związki o budowie kumarynowej, jak np. psoralen i bergapten wykazują działanie fotoutuczalające, co może być wykorzystane w pobudzaniu repigmentacji skóry w bielactwie. Z kolei eskulina zawarta w korze kasztanowca (*Aesculus hippocastanum*) jest składnikiem środków chroniących przed promieniowaniem ultrafioletowym. Dużą grupą związków wykorzystywanych w produkcji leków roślinnych stanowią olejki eteryczne, których charakterystyczną cechą jest intensywny, najczęściej przyjemny zapach. Stanowią one mieszaninę różnych związków organicznych, którą otrzymuje się w wyniku destylacji świeżego lub wysuszonego surowca roślinnego z parą wodną. Przykładem jest pozyskiwany z eukaliptusa gałkowego (*Eucalyptus globulus*) olejek eukaliptusowy, który stosuje się w leczeniu trudno gojących się ran i owrzodzeń, a także w celu pobudzenia aktywności biologicznej skóry. Zaletą olejku eukaliptusowego jest możliwość jego bezpiecznego używania u dzieci. Według monografii ESCOP (ang. *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) jest zaliczany do kategorii C (Łuczak i in. 2017). Głównym składnikiem olejek goździkowego jest eugenol o właściwościach analgetycznych, a sam olejek stosuje się w leczeniu schorzeń grzybiczych. Olejek cytrynowy, zawierający związki fotoutuczalające (m.in. limonen), jest wykorzystywany w aromaterapii jako środek tonizujący. Wykazuje on również działanie uspokajające i obniżające ciśnienie krwi. Wśród barwników roślinnych możemy wyróżnić antocyjany. Zapobiegają one rozwojowi nowotworów i są stosowane w celu ochrony oczu oraz jako składniki preparatów kosmetycznych w celu poprawy kondycji włosów i skóry. Wśród związków fenolowych możemy wyróżnić m.in. tymol, który wykazuje działanie bakteriobójcze, grzybobójcze i przeciwoznaczne oraz anetol o działaniu wykrztuśnym i sekreolitycznym. Najpopularniejszym fenolokwasem jest kwas salicylowy, która stanowi substrat do syntezy kwasu acetylosalicylowego. Związek ten jest składnikiem wielu preparatów o działaniu przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Bogactwo związków zawartych w surowcach roślinnych sprawia, że leki pochodzenia naturalnego często mogą stanowić alternatywę terapii z wykorzystaniem leków syntetycznych. Mimo iż obecnie leki gotowe wyparły leki galenowe, to popularność przetworów roślinnych nie zmalała i nadal stosowane są w profilaktyce oraz leczeniu różnych schorzeń.

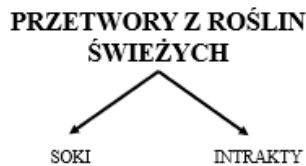
3. Charakterystyka wybranych przetworów roślinnych

Przetworem roślinnym (*Plantae medicinales praeparatae*) nazywamy preparat otrzymywany najczęściej w wyniku takich procesów, jak ekstrakcja, destylacja, oczyszczanie bądź zagęszczanie (Sznitowska 2017). Zgodnie z Prawem Farmaceutycznym, do tej grupy zalicza się wyciągi, olejki eteryczne, soki oraz inne wydzieliny. Pozyskane przetwory roślinne mogą stanowić cenne produkty lecznicze, które mogą być z powodzeniem wykorzystywane w terapii różnych schorzeń, najczęściej (foto)dermatoz, schorzeń układu oddechowego, pokarmowego lub moczowego. Ważne jest aby surowiec roślinny oraz przetwór, który z niego powstanie, spełniał normy określone w Farmakopei, zarówno pod względem składu jakościowego i ilościowego substancji czynnych, jak również i innych niepożądanych składników, m.in. metali ciężkich lub zanieczyszczeń. Pozyskane surowce roślinne powinny być chronione przed wilgocią i dostępem do tlenu i światła. Na Rys.1 przedstawiono schematyczny podział przetworów roślinnych, które mogą być stosowane jako produkty lecznicze.

Z wysuszonych surowców roślinnych otrzymuje się przede wszystkim zioła i mieszanki ziołowe. Wśród mieszanek płynnych wyróżniamy odwary, maceraty i napary. Ze względu na brak standaryzacji tych postaci leku, nie stosuje się ich do wytwarzania surowców bardzo silnie działających. W praktyce farmaceutycznej wykorzystuje się również nalewki oraz wyciągi (Rys.2).



Wśród przetworów z roślin świeżych wyróżnia się soki oraz intrakty (Rys.3). Wymienione preparaty są pozyskiwane z tych surowców, w których – podczas procesu suszenia - zachodzą zmiany chemiczne, a więc może dojść do zmiany zawartości poszczególnych substancji czynnych. Preparaty ze świeżej części roślin mogą zawierać w swym składzie dużą ilość wody (do 90 – 95%, w zależności od surowca), białka, pektyny oraz barwniki roślinne.



3.1 Ziola (*Species*)

Ziola to rodzaj preparatu roślinnego, w składzie którego występuje jeden lub kilka wysuszonych i odpowiednio rozdrobnionych substancji roślinnych (Sznitowska 2017). W przypadku użycia różnych substancji roślinnych mamy do czynienia z mieszankami. Ziola są przeznaczone do przygotowania odpowiednich wodnych preparatów – naparów, odwarów lub maceratów. W składzie ziół do użytku wewnętrznego nie mogą znajdować się substancje silnie działające (należące do Wykazu B Farmakopei). Na rynku ziola są dostępne w postaci większych opakowań bądź saszetek, zawierających pojedynczą dawkę (tzw. fix). Ziola w postaci saszetek przygotowuje się poprzez zaparzenie, czyli zalanie jednej saszetki (pojedynczej dawki) wrzącą wodą i pozostawienie na krótki okres czasu. Niektóre dostępne na rynku ziola nie są zapakowane saszetkach i przed użyciem należy je wcześniej zmielić, zgodnie z zaleceniami. Należy przy tym pamiętać, że proces mielenia nie dotyczy kwiatów, kwiatostanów i owoców (Sznitowska 2017). W praktyce farmaceutycznej znacznie częściej wykorzystuje się mieszanki ziołowe niż klasyczne ziola ze względu na fakt, iż te pierwsze charakteryzują się większą prostotą przygotowania. Ziola znajdują zastosowanie w kąpielach jako tzw. kaptaplazmy (*Cataplasmata*) do okładów zmiękczających i rozgrzewających.

W Farmakopei XI można znaleźć przykłady mieszanek ziołowych, w składzie których znajdują się różne surowce roślinne. Wśród nich wyróżniamy ziola do płukania gardła (*Species ad gargarisma*), ziola ułatwiające gojenie (*Species advulnantes*), ziola przeciwkaszlowe (*Species*

antibechicae), zioła przeciwbiegunkowe (*Species antidiarrhoicae*) oraz zioła poprawiające trawienie (*Species digestivae*). W składzie wymienionych mieszanek najczęściej występuje kilka surowców roślinnych, w tym substancje czynne, wykazujące odpowiednie właściwości. Przykładowo w składzie ziół moczopędnych (*Species diureticae*) znajduje się liść brzozy (*Betulae folium*), w którym za właściwości moczopędne odpowiadają flawonoidy (glikozydy flawonoidowe – hiperozyd) oraz olejek eteryczny, zawierający głównie seskwiterpeny.

3.2 Odwary (*Decocta*)

Odwar jest jednym z rodzajów wyciągów wodnych, który może być przygotowany w domu, bezpośrednio przed spożyciem (Jachowicz 2017; Gajewska i Sznitowska 2019). Obecnie jest ona rzadko stosowana, ponieważ wymaga dłuższego przygotowania. Najczęściej przygotowuje się odwary z kory, korzeni, kłącza, nasion i bulw (Sznitowska 2017). Sposób przygotowania odwarów nie jest trudny, jednak wymaga dłuższego czasu niż zaparzenie ziół. Surowiec roślinny, który będzie stosowany w odwarze, należy drobno rozdrobnić, a następnie zalać go w infuzorce odpowiednią ilością wody. Dobór ilości rozpuszczalnika zależy od właściwości substancji czynnych w przygotowywanym surowcu. Tak przygotowany wyciąg należy dokładnie wymieszać, przykryć i umieścić we wrzącej łaźni wodnej (bądź w innym gorącym miejscu, w zależności od miejsca wykonania leku) na około 30 minut. Ważne jest, aby temperatura naczynia nie przekraczała 90°C. Po upływie odpowiedniej ilości czasu zawartość naczynia należy przesączyć, a pozostałą ilość surowca przepłukać gorącą wodą. Ta postać leku nie nadaje się podczas przygotowywania leku z ziół zawierających olejki eteryczne (w tym przypadku należy przygotować napary).

3.3 Napar (*Infusa*)

Napar, obok odwaru, również zalicza się do grupy wyciągów wodnych. Przygotowuje się go z surowców roślinnych, które zawierają substancje czynne zdolne do rozkładu przez enzymy roślinne (zawarte w tym surowcu) w wyższych temperaturach. Obecnie jest to preparat o znaczeniu historycznym, ponieważ w praktyce farmaceutycznej nie jest stosowany (Rutkowska E 2015). Niegdyś wykorzystywano go do przygotowywania preparatów z surowców, zawierających glikozydy nasercowe (Jachowicz 2016).

3.4 Nalewki (*Tincturae*)

Nalewka to płynna, etanolowa postać leku, która zawiera wytrawione, drobno rozdrobnione suche surowce. Ze względu na obecność alkoholu, nalewki zalicza się do tych leków, które są długo zdatne do użycia. Podczas dłuższego przechowywania może pojawić się niewielki osad na dnie preparatu, jednak jeżeli nie powoduje on znacznych zmian w składzie, produkt może być dopuszczony do użytku. Wyróżnia się dwa rodzaje nalewek. Nalewki proste (*Tincturae simplices*) powstają przez wytrawienie jednego surowca roślinnego. Drugim rodzajem są nalewki złożone (*Tinctura compositae*), zawierające w składzie kilka surowców pochodzenia naturalnego (Sznitowska 2017).

Proces wytwarzania nalewek polega na ekstrahowaniu substancji aktywnych zawartych w surowcach na drodze maceracji lub perkolacji. Większość surowców roślinnych o słabszym działaniu biologicznym wytrawia się przez macerację. W tej metodzie, rozdrobniony surowiec zalewa się określoną ilością rozpuszczalnika, którym jest najczęściej etanol. Stosunek masy surowca do masy użytego rozpuszczalnika wynosi zwykle 1:5 lub 1:10, wyjątek stanowi nalewka miętowa z miętowym olejkiem eterycznym (stosunek wynosi 1:20) oraz nalewka gorzka (*Amara tinctura*), w której stosunek ten jest równy 170:850. Otrzymaną mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej, w zamkniętym naczyniu przez 7 dni, bez dostępu do światła. Macerację zalicza się do procesów okresowych (periodycznych), który ulega cyklicznemu powtarzaniu. Jest to związane z cyklicznymi zmianami parametrów technologicznych (np. ciśnienie, temperatura). Maceracja trwa do momentu wyrównania stężenia wytrawianych substancji między surowcem a użytym rozpuszczalnikiem.

Drugą metodą wytrawiania substancji roślinnej jest perkolacja. Proces ten polega na zwilżeniu surowca odpowiednią ilością rozpuszczalnika (zależnej od użytego surowca) i pozostawieniu na około 2 – 3 godziny w zamkniętym naczyniu. Jest to niezwykle ważny etap, które ma na celu spęcznienie substancji roślinnej. Otrzymaną mieszaninę równomiernie rozmieszcza się

w perkolatorze, a następnie zalewa rozpuszczalnikiem. Należy przy tym użyć takiej objętości rozpuszczalnika, aby utworzyła 2 – 3 cm warstwę nad surowcem roślinnym. Po 24 godzinach zbiera się z perkolatora mieszaninę substancji roślinnej w rozpuszczalniku. W przypadku wytrawiania surowców zawierających silnie działające substancje, perkolicację należy przeprowadzić mniejszą objętość rozpuszczalnika, zwykle 90% objętości początkowo przepisanej.

W Tab. 1 zestawiono najpopularniejsze nalewki stosowane we współczesnej fitoterapii. Wymieniono surowiec roślinny, z którego otrzymano nalewkę, zawartość substancji czynnych i ich działanie lecznicze a także stosunek surowiec: rozpuszczalnik (etanol) (Tab.1).

Tab.1. Charakterystyka wybranych nalewek.

Nalewka	Surowiec roślinny	Substancje czynne zawarte w surowcu	Działanie lecznicze	Stosunek surowiec: etanol
Nalewka z kwiatu arniki (<i>Arnicae tinctura</i>)	<i>Arnicae flos</i> (kwiat arniki)	- astragalina - flawonoidy - arnicyna (gorycz) - fitosterole - karotenoidy	- hipotensyjne - pobudzanie układu nerwowego - przeciwzapalnie - przeciwgrzybiczo - rozkurczowo	1:10
Nalewka z kory cynamonu (<i>Cinnamomi corticis tinctura</i>)	<i>Cinnamomi cortex</i> (kora cynamonu)	- eugenol	- antyseptyczne	1:5
Nalewka z szalwii (<i>Salviae tinctura</i>)	<i>Salviae folium</i> (liść szalwii)	- olejek eteryczny - karnozol - triterpeny	- antyseptyczne - ściągające - przeciwwirusowe - przeciwpotne - hamujące laktację	1:10
Nalewka z kłącza pięciornika (<i>Tormentillae tinctura</i>)	<i>Tormentillae rhizoma</i> (kłącze pięciornika)	- garbniki skondensowane - garbniki hydrolizujące - kwas elagowy	- ściągające i przeciwzapalne na skórę - przeciwbiegunkowe	1:5
Nalewka z kozłka lekarskiego (<i>Valerianae tinctura</i>)	<i>Valerianae radix</i> (korzeń kozłka)	- olejek eteryczny - walepotriany - monoterpeny	- uspokajające	1:5
Nalewka gorzka* (<i>Amara tinctura</i>)	Skład złożony	Skład złożony	- poprawianie trawienia - zwiększanie łaknienia	170:850 maceracja

* Surowce roślinne oraz substancje wchodzące w skład nalewki gorzkiej:

<i>Gentianae radix</i> (korzeń goryczki)	60 cz.
<i>Menyanthis trifoliatae folium</i> (liść bobrka trójlistkowego)	60 cz.
<i>Aurantii amari epicarpium et mesocarpium</i> (owocnia pomarańczy gorzkiej)	50 cz.
Ethanolum (96%)	574 cz.
Aqua purificata	276 cz.

W przypadku nalewek otrzymanych metodą przemysłową, ich trwałość nie może być dłuższa niż rok. Wymagane jest, aby przechowywać je w naczyniach z ciemnego szkła w celu ochrony przed działaniem światła. Jest to związane z możliwością zajścia niepożądaney reakcji utleniania –

redukcji, które może spowodować zmianę składu nalewki. Wymagane jest także, aby nalewki były przezroczyste, miały właściwy zapach, smak i barwę.

3.5 Wyciągi (*Extracta*)

Wyciąg, inaczej ekstrakt, to zagęszczony preparat otrzymany przez wytrawienie odpowiedniego surowca roślinnego za pomocą odpowiedniego rozpuszczalnika. W zależności od stopnia zagęszczenia i konsystencji, wyróżniamy trzy rodzaje ekstraktów – wyciąg płynny (*Extracta fluida*), wyciąg gęsty (*Extracta spissa*), wyciąg suchy (*Extracta sicca*). Inny podział wyciągów uwzględnia ilość ekstrahowanych substancji roślinnych. Na tej podstawie wyróżnia się wyciągi proste (*Extracta simplicia*), czyli otrzymane z jego surowca oraz wyciągi złożone (*Extracta composita*) (Sznitowska 2017). Wyciągi można otrzymać za pomocą różnych technik ekstrakcyjnych. Proces ten jest podobny, jak przy sporządzaniu nalewek, czyli w pierwszym etapie wykorzystuje się najczęściej metody perkolacji lub maceracji. Jako rozpuszczalnik najczęściej jest stosowany etanol, choć w tym etapie można wykorzystać inne związki. Ważne jest, aby rozpuszczalnik charakteryzował się wysoką selektywnością (tzn. dobrze rozpuszczał wyłącznie ekstrahowane substancje zawarte w surowcu), możliwie niską temperaturą wrzenia i niskim ciepłem parowania. Po przeprowadzeniu procesu ekstrakcji, otrzymany płyn ekstrakcyjny należy poddać procesowi zagęszczania, poprzez odparowanie rozpuszczalnika. Ten drugi etap różni procesy otrzymywania nalewek i wyciągów. Wyjątkiem jest wyciąg płynny z tymianku (*Thymi extractum fluidum*), ponieważ w tym przypadku nie przeprowadza się drugiego etapu.

W Tab. 2. zestawiono przykłady wybranych wyciągów z ekstraktów roślinnych, wymieniono obecne w nich substancje czynne oraz ich działanie lecznicze.

Tab.2. Charakterystyka popularnych wyciągów z ekstraktów roślinnych.

Ekstrakt roślinny	Rodzaj wyciągu	Surowiec roślinny	Substancje czynne zawarte w surowcu	Działanie lecznicze
Wyciąg kwantyfikowany z kwiatostanu głogu (<i>Crataegi folii cum flore extractum fluidum quantificatum</i>)	Wyciąg płynny	<i>Crataegi folium cum flore</i> (kwiatostan głogu)	- flawonoidy np. witeksyna - pochodne flawanu - kwas kawowy - procyjanidyny	- rozszerzające naczynia wieńcowe - obniżanie ciśnienia krwi - uspokajający
Wyciąg etanolowy standaryzowany z lukrecji (<i>Liquiritiae extractum fluidum ethanolicum normatum</i>)	Wyciąg płynny	<i>Liquiritiae radix</i> (korzeń lukrecji)	- glicyryzyna - flawonoidy - izoflawony - w mniejszej ilości kumaryny, węglowodany	- rozkurczająco (flawonoidy) - estrogenowo (izoflawony) - wykrztuśnie - sekreolitycznie -przeciwzapalnie
Wyciąg standaryzowany z liścia pokrzyku (<i>Belladonnae folii extractum siccum normatum</i>)	Wyciąg suchy	<i>Belladonnae folium</i> (liść pokrzyku)	- alkaloidy tropanowe (hioscyjamina) - pirydyna - skopoletyna	- rozkurczowe
Wyciąg standaryzowany z kory kruszyny (<i>Frangulae corticis extractum siccum normatum</i>)	Wyciąg suchy	<i>Frangulae cortex</i> (kora kruszyny)	- antranoidy - flawonoidy - saponiny - substancje o charakterze fenolowym	- żółciopędnie - łagodnie przeczyszczające

3.6 Inne postacie leku

Wśród innych postaci leku możemy wyróżnić alkoholatury, soki oraz octy.

Alkoholatury (Intracta) - wykonuje się ze świeżych surowców roślinnych w celu spadku aktywności enzymów roślinnych. Substancje roślinne należy zaraz po zbiorze poddać działaniu wrzącego etanolu o stężeniu 80 – 90% V/V (Sznitowska 2017). W ten sposób zachowane zostaną substancje czynne, wykazujące działanie lecznicze. Obecnie wykonuje się stabilizowane alkoholatury, czyli intrakty ze względu na ich większą trwałość. Otrzymywanie intraktów obejmuje dwa etapy: stabilizację surowca roślinnego, w trakcie którego dochodzi do inaktywacji enzymów roślinnych, oraz proces wytrawiania. Przykładem tego typu leku jest intrakt z ziela dziurawca (*Hyperici intractum*), wykorzystywany w leczeniu schorzeń wątroby i dróg żółciowych.

Soki (Succi) - otrzymuje się je ze świeżych, często zawierających dużą ilość wody roślin leczniczych. Proces otrzymywania takiego preparatu nie jest skomplikowany i zazwyczaj obejmuje proces wyciskania soku komórkowego z zielonych części naziemnych lub podziemnych rośliny. Ważne jest, aby przed przystąpieniem do tej czynności umyć surowiec pod wodą. Intensywność procesu wyciskania można zwiększyć poprzez rozdrobnienie surowca roślinnego. Trwałość soków wynosi 6 – 12 miesięcy, jednak po ich otwarciu okres trwałości jest skrócony do 7 dni. Soki wykorzystuje się do otrzymywania syropów oraz proszku, mogą również poprawiać smak i barwę danej postaci leku (Marszał L 2014). Przykładem preparatu leczniczego jest sok z kwiatu i liści podbiału (*Farfarae succus*), który wykazuje działanie wykrztuśne (wchodzi w skład preparatów łagodzących objawy kaszlu). Można go również wykorzystywać w leczeniu lekkich stanów nieżytowych górnych dróg oddechowych.

W wyniku prasowania surowców leczniczych można otrzymać również sokożywice oraz gumożywice, które również mogą być wykorzystane w fitoterapii (Sznitowska 2017). Do naturalnych wydzielin możemy zaliczyć opium, balsam peruwiański, alonę, stosowaną na oparzenia oraz gumę arabską, która jest substancją zwiększającą lepkość.

Octy (Aceta) to wyciągi z surowców roślinnych sporządzone przy użyciu wodnych roztworów kwasu octowego. W dawnej praktyce medycznej były powszechnie stosowaną formą leków do użytku zewnętrznego (Kozłowski J A i in. 2019)

4. Podsumowanie

Substancje pochodzenia roślinnego stanowią bardzo często formę wspomaganie leczenia farmakologicznego a ponadto można je wykorzystywać w celach profilaktycznych. Większość z dostępnych preparatów to preparaty złożone, nie tylko pod względem ilości surowców roślinnych jakie są w składzie leku, ale także ze względu na różne formy przetwarzania tych surowców. Przetwory roślinne mogą być wykorzystane do otrzymania wielu postaci leków, do których należą preparaty płynne, półstałe oraz stałe. Do płynnych preparatów zaliczamy krople i płyny doustne oraz syropy (do użytku wewnętrznego), jak również płyny do płukania i aerozole do stosowania w jamie ustnej, płyny do irygacji, mazidła, płyny do inhalacji, krople do oczu (do użytku zewnętrznego). Z kolei do preparatów półstałych możemy zaliczyć różnego rodzaju maści oraz pasty do sporządzania zawiesiny doustnej. Wśród preparatów stałych możemy wyróżnić tabletki, kapsułki, granulaty, plastry, czopki oraz globulki. Główną zasadą przy sporządzaniu konkretnej postaci leku jest to, że płynne przetwory roślinne wchodzi w skład płynnych lub półstałych form leku, a przetwory suche mają charakter uniwersalny i mogą być stosowane we wszystkich postaciach leku. Stosowanie danej postaci leku jest jednak dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta.

5. Literatura

- Gajewska M, Sznitowska M. Podstawy receptury aptecznej – materiały do ćwiczeń dla studentów farmacji. Fundacja Pro Pharmacia Futura 2019: 99-106.
- Horoszkiewicz-Hassan M (2010) Stosowanie leków roślinnych w praktyce pediatrycznej. *Pediatra i Medycyna Rodzinna* 2. 6(4): 328-331.
- Jachowicz R. *Farmacja praktyczna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie II, Warszawa 2016: 211-227, 587-607.

- Jachowicz R. Receptura apteczna – podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Wydanie III uaktualnione i rozszerzone. Warszawa 2017: 223-233.
- Kohlmünzer S. Farmakognozja – podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Wydanie V. Warszawa 2017: 170, 245, 267, 329, 394, 432, 548, 566, 588.
- Kozłowski J A, Wielgosz T, Nawrot J i in. Jak czerpać ze skarbów natury. Wydawnictwo Publicat, Wydanie I. Poznań 2019: 18, 24, 36, 92, 93, 141, 168.
- Łuczak A, Nowak M, Szałek E (2017) Bezpieczeństwo leków roślinnych w ciąży. Farmacja współczesna 10: 140-146.
- Marszał L. Receptura apteczna płynnych postaci leków w teorii i praktyce. Wydawnictwo Farmapress. Warszawa 2014: 101-113.
- Rutkowska E (2015) Techniki sporządzania odwarów (Decocta), naparów (Infusa) i maceracji (Macerationes) w świetle podręczników z XIX wieku i pierwszej połowy XX wieku. Kwartalnik Historii Nauki i Techniki 60 (1): 231-246.
- Sznitowska M. Farmacja stosowana – technologia postaci leku. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Wydanie I. Warszawa 2017: 155-183, 495-530.

9. Zmiany zwyrodnieniowe i zapalne kręgosłupa

Degenerative and inflammatory changes of the spine

Olga Pustelniak⁽¹⁾, Katarzyna Drelich⁽¹⁾, Maryla Kuczyńska⁽²⁾, Małgorzata Drelich⁽³⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Zakład Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii Zabiegowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾ Zakład Fizjoterapii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Olga Pustelniak: olgamariapustelniak@gmail.com

Słowa kluczowe: spondyloartropatie, spondyloza, spondyloartroza, spondylodiscitis, MRI

Streszczenie

Spondyloartropatie (SpA) czyli zapalenie stawów z zajęciem stawów kręgosłupa jest zespołem chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Zakażenia kręgosłupa i tkanek przykręgosłupowych obejmują najczęściej zapalenie trzonów i przestrzeni międzykręgowej określane wspólnym terminem spondylodiscitis, a długo rozwijające się zmiany zapalne są jedną z częstszych przyczyn powstawania zmian zwyrodnieniowych jako powikłań tego procesu.

Zwyrodnienie kręgosłupa nazywane jest też spondylozą lub spondyloartrozą i polega na degeneracji poszczególnych elementów składowych z jakich zbudowany jest kręgosłup. Najczęstszymi zmianami zwyrodnieniowymi są: przepukliny krążka międzykręgowego, stenoza kanału kręgowego, zwyrodnienia stawów i dysków, osteofity, torbiele i ropnie.

Atypowość objawów klinicznych jakie dają te zmiany, częstość występowania i różnorodne podłoże stanowią dużą trudność diagnostyczną. Badania obrazowe pełnią kluczową rolę we wczesnym rozpoznaniu zakażeń kręgosłupa i tkanek przykręgosłupowych, a badanie MR ma dużą czułość i swoistość oraz pozwala postawić rozpoznanie u prawie wszystkich chorych już w początkowych stadiach zmian.

Zbyt późno wykryte zmiany zwyrodnieniowe i stany zapalne mogą prowadzić do niepełnosprawności pacjenta, dlatego tak ważne jest wnikliwe i skuteczne ich poszukiwanie.

1. Wstęp

Ograniczenie ruchomości, sztywność, a przede wszystkim ból kręgosłupa jest jedną z najczęściej zgłaszanych dolegliwości przez pacjentów w podeszłym wieku. Niestety siedzący tryb życia, a w szczególności praca biurowa, nadwaga oraz mała aktywność fizyczna predysponują do tego, iż dolegliwości te dotyczą coraz częściej coraz to młodszych osób. Dodatkowo wiele zmian zwyrodnieniowych w obrębie kręgosłupa powstaje na podłożu zmian zapalnych stawów z zajęciem stawów kręgosłupa. Jest to szczególnie istotne u pacjentów u których choroby towarzyszące będące przyczyną tego typu zmian zwyrodnieniowych są rozpoznane zbyt późno. Niestety w wielu przypadkach diagnoza choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa, a w szczególności mechanizm jej powstania, który u każdego pacjenta może być inny, jest procesem długotrwałym, ponieważ obraz kliniczny tych schorzeń jest niejednoznaczny i atypowy. Problem zmian zwyrodnieniowych dotyczy wszystkich odcinków kręgosłupa, jednak najczęściej szyjnego i lędźwiowego.

2. Opis zagadnienia

Spondyloartropatie (SpA) czyli zapalenie stawów z zajęciem stawów kręgosłupa jest zespołem chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. U pacjentów dotkniętych tym schorzeniem często stwierdza się

obecny antygen HLA-B27 oraz zmiany w genach szlaku sygnałowego IL-23 i IL-17. Do SpA zalicza się:

- - zeszywnięjące zapalenie stawów kręgosłupa
- - łuszczycowe zapalenie stawów
- - reaktywne zapalenie stawów
- - zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit
- - SAPHO
- - zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony maziowej gałki ocznej
- - oraz spondyloartropatie nieodróżnicowane (Szczeklik 2020; Syrbe i Baraliakos 2018).

Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa polega na degeneracji poszczególnych elementów składowych z jakich zbudowany jest kręgosłup, tj.: krążków międzykręgowych, stawów między wyrostkowych, stawów kręgosłupowo-żebrowych, więzadeł kręgosłupa czy samych kręgow. Najczęstszymi zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa są osteofity – wyrostki kostne pokryte włóknami chrzęstnymi (Szczeklik 2020). Jest to choroba niezwykle często występująca, rozpoczyna się już około 30 roku życia i występuje u większości osób po 65 roku życia. Zwyrodnienie kręgosłupa nazywane jest też spondylozą lub spondyloartrozą. Podstawową różnicą między tymi pojęciami jest miejsce występowania zmian zwyrodnieniowych. W przypadku spondylozy zmiany dotyczą trzonów kręgowych. Charakterystyczne jest tu występowanie osteofitów, czyli dziobiastych wyrostków na trzonach kręgow. Występują one po bokach oraz na ich powierzchni przedniej i tylnej. Pojawianie się osteofitów jest skutkiem procesu kostnienia więzadeł międzykręgowych, co prowadzi do usztywnienia kręgosłupa. Natomiast w przypadku spondyloartrozy zwyrodnienie obejmuje stawy międzykręgowe. Obserwuje się tu proces sklerotyzacji podchrzęstnej warstwy kostnej oraz zwężenie szpary stawowej (Musialik-Skinderowicz 2018).

3. Przegląd literatury

Prawidłowa wielosegmentarna budowa kręgosłupa pozwala na jego duży zakres ruchów oraz na pełnienie funkcji podporowej dla ciała i ochronnej dla jego zawartości. Zmieniać się to może pod wpływem czynników biochemicznych, genetycznych a przede wszystkim czynników zewnętrznych, czyli elementów procesu zwyrodnieniowego. Zaliczamy do nich m.in.: uszkodzenia struktur kręgosłupa spowodowane urazami, stanami zapalnymi, zakażeniami, choroby metaboliczne, wrodzone oraz rozwojowe, otyłość, cukrzycę, odkładanie się soli wapnia, rozsiane choroby kości i stawów oraz neurodystrofię. Proces zwyrodnieniowy polega na degradacji kolagenu i rozpadzie proteoglikanów. Zmniejsza się zawartość wody z 88% u noworodka do 70% u osób w wieku 70 lat, dochodzi do fragmentacji jądra miążdżystego i powstawania szczelin w pierścieniu włóknistym. W krążku międzykręgowym stwierdza się nadmierną aktywność enzymów proteolitycznych, jak również obniżoną aktywność komórek w reprodukcji macierzy (Styczyński 2010). Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Styczyński wyróżnia 3 okresy w rozwoju zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa:

- a) okres dysfunkcji – wczesny etap zwyrodnienia, w którym mogą występować miejscowe niespecyficzne bóle kręgosłupa, najczęściej u chorych w wieku 25-50 lat;
- b) okres destabilizacji z patologiczną ruchomością międzysegmentarną i objawami przeciążenia kręgow (podwichnięcia kręgow, sklerotyzacje płytek granicznych i powierzchni stawów międzywyrostkowych, przepukliny krążków międzykręgowych), wiek chorych wynosi zazwyczaj 40-60 lat;
- c) okres restabilizacji z rozbudową zmian wytwórczych i ograniczeniem zakresu ruchów kręgosłupa - efektem ubocznym zachodzących zmian może być zwyrodnieniowa stenoza kanału kręgowego. Okres ten dotyczy chorych w wieku powyżej 60 lat.

Okres restabilizacji jest okresem naprawczym w stosunku do okresu destabilizacji. Tworzenie się osteofitów oraz przebudowa części trzonów kręgowych przylegających do zwyrodniałego krążka międzykręgowego powoduje zwiększenie powierzchni podparcia kręgow.

Stanowi to wtórne przystosowanie do pełnienia funkcji podporowej kręgosłupa, która została upośledzona w następstwie zmian zwyrodnieniowych, dlatego nie ma zależności pomiędzy stopniem nasilenia zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa a stanem klinicznym pacjenta - zmiany te mogą być całkowicie nieme klinicznie (Styczyński 2010).

Do najczęstszych zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa o podłożu mechanicznym i powodujących ból należą:

- zwężenie kanału kręgowego - najczęściej spowodowane jest innymi związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa, takimi jak: przemieszczenie krążka międzykręgowego, przerost więzadła żółtego i stawów międzywyrostkowych oraz spondylolisteza zwyrodnieniowa;
- przepuklina krążka międzykręgowego – przepuklina jądra miażdżystego spowodowana jest pęknięciem otaczającego ją pierścienia włóknistego. Klasyczny początek choroby opisywany jest przez pacjentów jako „trzask” w kręgosłupie, do którego dochodzi często podczas dźwigania, po nim pojawia się ostry, silny i promieniujący ból kręgosłupa. Bólowi może towarzyszyć drętwienie, osłabienie lub utrata odruchów w obszarze zaopatrywanym przez uciśnięty korzeń nerwowy. Przepuklina krążka międzykręgowego powstaje najczęściej na poziomach L4-L5 oraz L5-S1, gdzie wywołuje objawy zespołu korzeniowego L5 i S1;
- zwyrodnienia stawu międzywyrostkowego – dochodzi do nich w miarę starzenia się organizmu lub w wyniku urazu - szczególnie odgięciowego urazu kręgosłupa szyjnego (Chien i Bajwa 2009);
- zwyrodnienia dysku – stanowią ok. 40% przypadków bólu kręgosłupa o podłożu mechanicznym. Choroba rozpoczyna się od dehydratacji i rozpadu jądra miażdżystego, a następnie powstają promieniste szczeliny i okrężne rozdarcia w otaczającym jądro miażdżyste pierścieniu włóknistym (Schwarzer i in. 1995)
- entezofity - to dziobiaste wyrośla kostne w miejscu przyczepów ścięgien i więzadeł do kości. Są one objawem entezopatii, czyli choroby zwyrodnieniowej przyczepów;
- osteofity - wyrośla kostne na krawędzi stawów i kręgow. Wraz z innymi zmianami mogą uciskać worek oponowy, nerwy lub rdzeń kręgowy;
- syndesmofity - skostnienia pojawiające się wewnątrz więzadeł. Usztywniają kręgosłup prowadząc do zmniejszenia jego ruchomości i elastyczności;
- zwyrodnienie stawów krzyżowo-biodrowych;
- torbiel maziówkowa;
- pogrubienie więzadeł żółtych – może powodować zwężenie kanału kręgowego w jego zachyłkach bocznych i ucisk na znajdujące się w nim struktury;
- zmiany zwyrodnieniowe typu Modic - Modic1 oznacza obrzęk szpiku kostnego kręgosłupa, Modic2 to zwyrodnienie tłuszczowe szpiku kostnego kręgosłupa, Modic3 to sklerotyzacja, czyli stwardnienie kości przylegających do dysku (Clarence i in. 2016).

3.1 Zmiany zwyrodnieniowe a stany zapalne, czyli spondylodiscitis.

Zakażenia kręgosłupa i tkanek przykręgosłupowych są lepiej rozpoznawane dzięki nowym technikom obrazowania, ale niestety również występują coraz częściej. Sprzyja im zjawisko immunosupresji towarzyszące innym chorobom, częstsze ingerencje chirurgiczne w okolicy kręgosłupa oraz starzenie się społeczeństwa. Stosowane powszechnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) często łagodzą objawy zmian patologicznych kręgosłupa. Zbyt późne ich rozpoznanie prowadzi do nieodwracalnego niszczenia tkanek.

Zakażenia kręgosłupa i tkanek przykręgosłupowych obejmują najczęściej:

- zapalenie trzonów kręgow (vertebral osteomyelitis) i przestrzeni międzykręgowej (discitis) określane wspólnym terminem spondylodiscitis,
- ropnie nadtwardówkowe rdzenia kręgowego,
- ropne zapalenie mięśni przykręgosłupowych (pyomyositis) (Zajkowska i in. 2013).

Spondylodiscitis można podzielić na ropne i ziarniniakowe (gruźlicze, brucelozowe, grzybicze). Najczęstszym czynnikiem etiologicznym spondylodiscitis jest *Staphylococcus aureus*, stanowiący ponad połowę przypadków zapaleń niegruźliczych (Gouliouris i in. 2010).

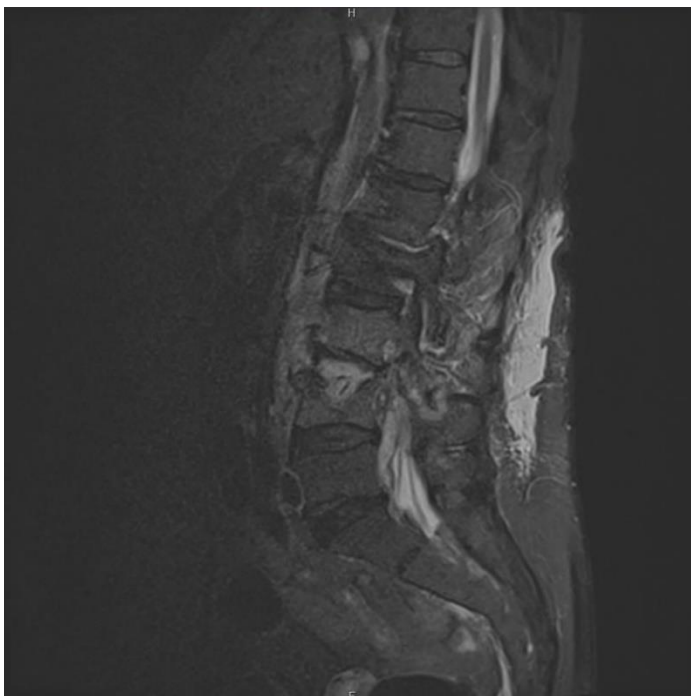
W większości przypadków zakażeń kręgosłupa i tkanek przykręgosłupowych są one wtórne do zakażeń innych narządów, dlatego początkowo objawy zakażenia pierwotnego mogą przysłaniać objawy spondylodiscitis. Najczęściej są to zakażenia szerzące się drogą krwiopochodną.

Do powstawania ropni nadtworówkowych rdzenia kręgowego dochodzi najczęściej drogą krwi, rzadziej przez ciągłość (ze spondylodiscitis lub ropni przykręgosłupowych) lub zakażenie jatrogenne. Zakażenie może szerzyć się dalej do okolicznych tkanek powodując wtórne spondylodiscitis lub ropnie przykręgosłupowe, a nawet posocznicę i zakażenie w odległych narządach. Do uszkodzenia rdzenia kręgowego dochodzi bezpośrednio w wyniku kompresji przez ropień nadtworówkowy oraz pośrednio w wyniku septycznego zakrzepowego zapalenia żył (Sendi i in. 2008).

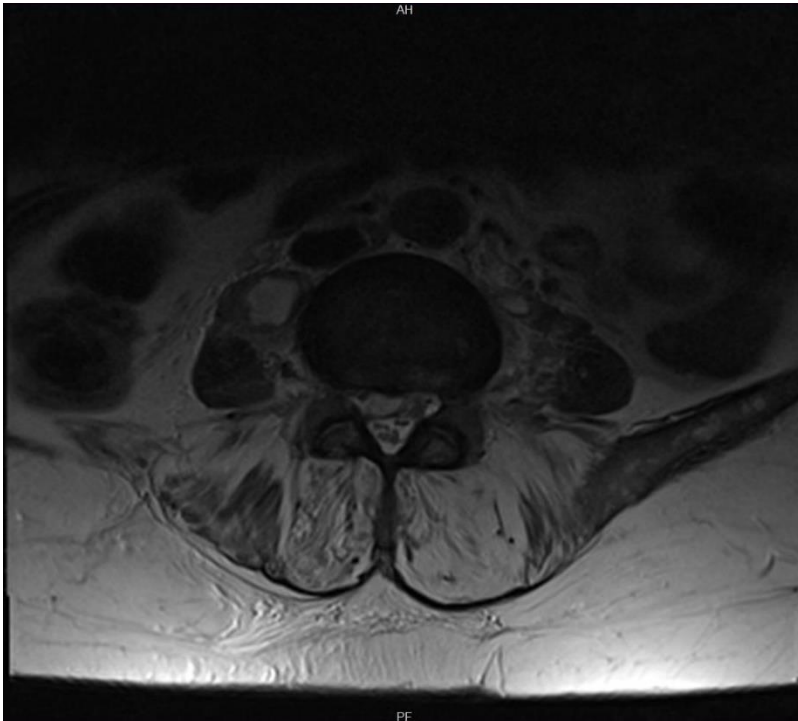
3.2 Badania obrazowe – spondylodiscitis

Badania obrazowe pełnią kluczową rolę we wczesnym rozpoznaniu zakażeń kręgosłupa i tkanek przykręgosłupowych. Badanie MR ma dużą czułość i swoistość oraz pozwala postawić rozpoznanie u prawie wszystkich chorych już w początkowych stadiach zmian. W przypadku spondylodiscitis w obrazach T1 zależnych zmiany zapalne są hipointensywne i hiperintensywne w obrazach T2-zależnych oraz ulegają wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Ropnie nadtworówkowe rdzenia kręgowego w obrazach T1-zależnych są hipo- lub izointensywne, a w obrazach T2-zależnych – hiperintensywne. W przypadku pyomyositis w obrazach T1-zależnych obserwuje się obszar hipo- lub izointensywnego sygnału z hiperintensywną otoczką, a w obrazach T2-zależnych nacieki zapalne powoduje wzmocnienie intensywności sygnału. (Zajkowska i in. 2013).

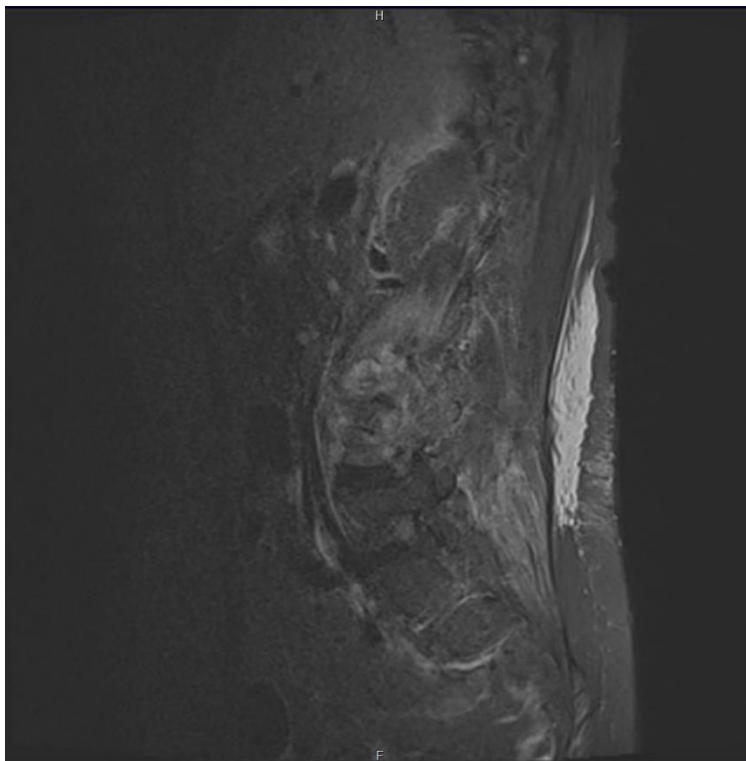
Jednoznaczna diagnoza spondylodiscitis opiera się na konstelacji badań obrazowych, laboratoryjnych oraz histopatologicznych. Podobnie jak w przypadku choroby zapalnej stawów kręgosłupa, która jest ściśle powiązana i zależna od spondylodiscitis, obraz kliniczny pacjentów jest niespecyficzny, co wydłuża proces wykrycia zmian, a co za tym idzie ogranicza ich dobre rokowanie.



Rys. 1. Obraz w sekwencji STIR w projekcji strzałkowej - widoczny jest obrzęk tarczy międzykręgowej L3/L4 oraz obrzęk sąsiadujących trzonów kręgow.



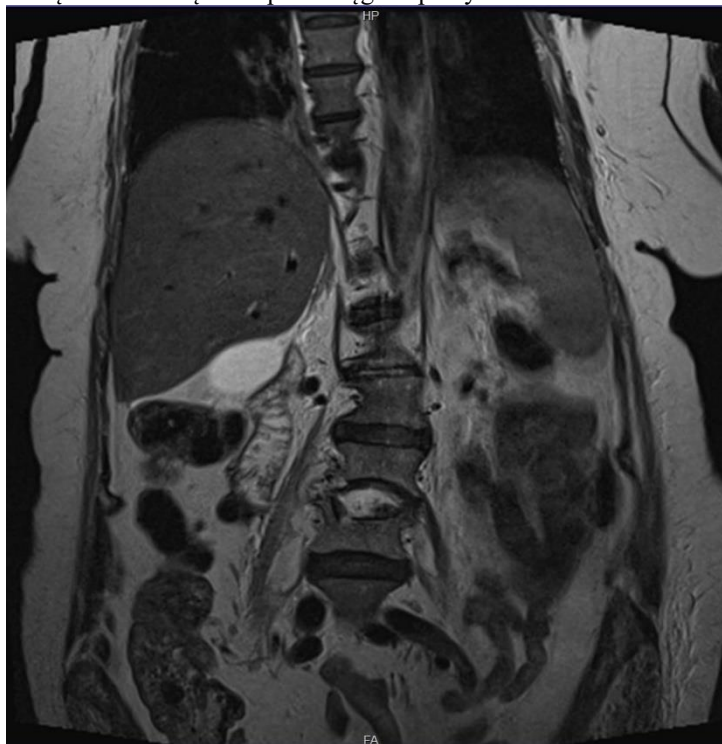
Rys. 2. Obraz T2-zależny w płaszczyźnie osiowej - ropień w kanale kręgowym oraz ropnie w mięśniach przykręgosłupowych tj. większy w lędźwiowym.



Rys. 3. Obraz w sekwencji STIR w projekcji strzałkowej – obrzęk tkanek miękkich przykręgosłupowych i tkanek miękkich.



Rys. 4. Obraz T2-zależny FAT/SAT w płaszczyźnie strzałkowej - ropień nadtwardówkowy w kanale kręgowym oraz obrzęk tkanek miękkich przedkręgosłupowych.



Rys. 5. Obraz T2- zależny w projekcji koronalnej - obrzęk tarczy międzykręgowej L3/L4 oraz ropnie w mięśniach lędźwiowych większych prawym i lewym.

3.3 Obrazowanie zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa

W większości przypadków ból w okolicy pleców nie jest podstawą do wykonania badań obrazowych jeśli dodatkowo w badaniu klinicznym nie stwierdza się ubytku neurologicznego. Jednak gdy ból trwa ponad 4 tygodnie, pomimo stosowania leków przeciwbólowych, to wymagane jest badanie obrazowe kręgosłupa. Jako podstawowe badania wykonuje się konwencjonalny radiogram bądź tomografię komputerową. Natomiast w przypadku: objawów stenozy kanału kręgowego, radikulopatii czy deficytów neurologicznych należy wykonać rezonans magnetyczny. Badanie MR umożliwia wykrycie zmiany zwyrodnieniowej i związanych z nią powikłań w sposób jednoznaczny oraz pozwala na dokładne określenie ich lokalizacji, ponieważ uwidacznia również krążek międzykręgowy oraz rdzeń kręgowy wraz jego korzeniami nerwowymi. Rezonans magnetyczny dobrze obrazuje zwłóknienia, ropnie, zmiany zapalne, patologie dysku, przepukliny oraz zmiany nowotworowe, natomiast tomografia komputerowa jest bardziej przydatna w wizualizacji osteofitów, zwąpień oraz zwyrodnień gazowych krążków międzykręgowych (nagromadzenie się gazu w jądrze miażdżystym tarczy międzykręgowej) (Clarençon i in. 2016; Rishi i in. 2017).

4. Podsumowanie

Obecnie ból kręgosłupa jest objawem bardzo powszechnym. Ma na to wpływ mała aktywność fizyczna osób w wieku reprodukcyjnym, które skupione są na karierze zawodowej. Ich praca często polega się na spędzaniu długich godzin przed komputerem, prowadzeniu niezdrowego trybu życia, narażeniu na stres oraz brak dbałości o jakość i ilość spożywanych posiłków. Są to czynniki predysponujące bezpośrednio lub pośrednio, poprzez otyłość, do choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa, której podstawowym i najczęstszym obrazem klinicznym jest ból. Zespół bólowy kręgosłupa jest jedną z częstszych przyczyn zgłaszania się pacjentów do lekarza. Wczesne rozpoznanie przyczyny bólu kręgosłupa stanowi duże wyzwanie diagnostyczne ze względu na nieswoiste objawy kliniczne i wymaga dużej wnikliwości diagnostycznej. Często zmiany zwyrodnieniowe stawów kręgosłupa mają swoją przyczynę w innej chorobie uogólnionej, wielonarządowej, niejednorodnej klinicznie lub w procesie zapalnym mającym wpływ na cały organizm np. sepsie czy chorobie autoimmunologicznej. Z tego powodu zwyrodnienia te są ściśle powiązane ze zmianami zapalnymi, ponieważ w znacznej ilości przypadków to właśnie procesy o charakterze zapalnym powstające na różnorodnym podłożu patofizjologicznym są przyczyną trwałych zmian w obrębie stawów kręgosłupa.

Ból będący niecharakterystycznym objawem, częstość jego występowania w populacji, utajony i skąpoobjawowy rozwój patologii, szeroka gama zmian oraz duże spektrum mechanizmów powodujących je są odpowiedzialne za powstanie ogromnej trudności w szybkiej diagnozie i wykryciu zmian zwyrodnieniowych oraz zapalnych kręgosłupa. Przyczynia się to do przewlekłości tego procesu, utrwalenia destrukcyjnych zmian, a ostatecznie do sporej dysfunkcji kręgosłupa. W wyniku rozwoju powikłań mogą pojawiać się również objawy spowodowane rozprzestrzenianiem się ropni, uciskiem przepuklin, deformacją dysków międzykręgowych czy stenozą – to może wywierać efekt masy na korzenie nerwowe czego efektem jest paraliż tkanek unerwianych przez odpowiednie nerwy.

Wszystkie te zmiany mogą w sposób bardzo znaczący wpłynąć na możliwość wykonywania pracy czy nawet na codzienną rzeczywistość pacjenta powodując jego niepełnosprawność – dlatego mimo wielu utrudnień tak ważnym jest aby z wielką uwagą rozważać czynniki ryzyka i możliwe patomechanizmy choroby oraz wnikliwie poszukiwać potencjalnych zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa za pomocą badań obrazowych o jak największej czułości i specyficzności.

5. Literatura

- Chien J, Bajwa Z (2009) Ból kręgosłupa o podłożu mechanicznym i metody jego leczenia, Medycyna po Dyplomie, 2009(08).
Clarençon F, Law-Ye B, Bienvenot P et al. (2016) The degenerative spine. Magn Reson Imaging Clin N Am. Aug;21(3):495-513

- Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM (2010) Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 65: 11-24
- Interna Szczeklika 2020, red.prow. Piotr Gajewski, wyd.11. Kraków : Wydawnictwo Medycyna Praktyczna
- Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, et al. (1994) Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 331:69-73.
- Musialik-Skinderowicz M (2018) Spondyloza a spondyloartroza. <https://dlastawow.pl/spondyloza-a-spondyloartroza>
- Rishi Mugesh Kanna, Younis Kamal, Anupama Mahesh et al. (2017) The impact of routine whole spine MRI screening in the evaluation of spinal degenerative diseases. *Eur Spine J.* Aug;26(8):1993-1998.
- Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, et al. (1995) The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic low back pain. *Spine* (20):1878-1883.
- Sendi P, Bregenzer T, Zimmerli W (2008) Spinal epidural abscess in clinical practice. *QJM* 101: 1-12
- Styczyński T (1984) Objaw „zwiększonej powierzchni podparcia kręgów” u chorych na przepuklinę krążka międzykręgowego. *Pol Przegl Rad* 48: 71-3.
- Styczyński T (2010) Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa a leczenie i problem społeczny, *Postępy Nauk Medycznych* (6), 474-482.
- Syrbe U, Baraliakos X (2018) Spondyloarthritis. *Z Rheumatol. Nov*;77(9): 783-788
- Zajkowska J, Garkowski A, Łebkowski WJ (2013) Zakażenia kręgosłupa i tkanek przykręgosłupowych – trudności diagnostyczne. *Neurologia po Dyplomie* 8 (6): 15-23

10. Stosowanie leków przeciwbólowych – regulacje prawne

Access to health services in the public healthcare system

Karolina Sobczyk⁽¹⁾, Agata Bula⁽¹⁾, Grajek Mateusz⁽²⁾, Szałabska Dorota⁽³⁾, Klaudia Alcer⁽²⁾, Magdalena Kwarciak⁽⁴⁾, Wiktoria Staśkiewicz⁽⁶⁾, Agnieszka Białek-Dratwa⁽⁵⁾

⁽¹⁾Zakład Ekonomiki i Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Zakład Zdrowia Publicznego, Katedra Polityki Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁴⁾Studium doktoranckie, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁵⁾Zakład Technologii i Oceny Jakości Żywności, Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁶⁾Zakład Żywienia Człowieka, Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Karolina Sobczyk: kesobczyk@gmail.com

Słowa kluczowe: leki przeciwbólowe, leki OTC, prawo medyczne, prawo farmaceutyczne

Streszczenie

Stosowanie leków przeciwbólowych stanowi jedną z form samoleczenia. Według Światowej Organizacji Zdrowia jest to używanie lekarstw przez konsumenta w leczeniu chorób lub objawów rozpoznanych samodzielnie. Działanie leków przeciwbólowych polega głównie na zatrzymaniu aktywności cyklooksygenazy, która jest odpowiedzialna za powstawanie prostaglandyn oraz stanów zapalnych a tym samym zjawiska bólu. Rynek farmaceutyczny w Polsce stanowi prężnie rozwijającą się dziedzinę gospodarki krajowej. Na zachowanie rynku farmaceutycznego wpływ mają zarówno producenci leków, jak i potencjalni nabywcy, czyli pacjenci. Duże znaczenie ma tu również sposób dystrybucji leków. Rynek farmaceutyczny obejmuje sprzedaż środków przeciwbólowych, zarówno tych wydawanych na receptę, których zakupu dokonujemy najczęściej w aptece lub punkcie aptecznym, jak i leków przeciwbólowych sprzedawanych bez recepty tzw. OTC. Rynek farmaceutyczny w Polsce jest objęty kontrolą przez ustawodawcę i w pełni regulowany przez ustawę z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne. Prawo to tworzy w jedną spójną całość szeroko rozproszone regulacje prawne, tak by umożliwić jasne i zgodne z normami prawa prowadzenie działalności gospodarczej na rynku farmaceutycznym. W ostatnich latach można zaobserwować w jak szybkim tempie wzrasta sprzedaż środków przeciwbólowych dostępnych bez recepty. Polska zajmuje szóste miejsce w Europie pod względem sprzedaży leków przeciwbólowych, wpływa na to wiele czynników. Jednym z podstawowych bodźców wpływających na zakup leków przeciwbólowych jest reklama. Jej zadaniem jest zwiększenie sprzedaży lub usługi konkretnego produktu lub produktu konkretnej marki.

1. Wstęp

Stosowanie leków przeciwbólowych stanowi jedną z form samoleczenia. Według Światowej Organizacji Zdrowia jest to „używanie lekarstw przez konsumenta w leczeniu chorób lub objawów rozpoznanych samodzielnie” (Krajewski-Siudy 2012). Rozwój cywilizacji, szybkie tempo życia sprawiły, że ludzie żyją dziś w ciągłym stresie, a każdy odczuwany przez nich ból starają się zwalczyć jak najszybciej. Coraz częściej sięgają po środki przeciwbólowe, traktując je często jak szybko działające „panaceum”. Wiele osób zażywa środki przeciwbólowe nie zastanawiając się nawet czy przyjmowanie tych leków jest dla nich bezpieczne, czy niesie za sobą jakieś konsekwencje w postaci

powikłań, skutków ubocznych czy interakcji z innymi lekami. W ostatnich latach sprzedaż środków przeciwbólowych wydawanych bez recepty stale wzrasta, a wpływ na to ma wiele czynników. Niezaprzeczalnie jednym z nich jest fakt, iż nasze społeczeństwo ciągle się starzeje, inny czynnik to bardzo łatwy dostęp do tych farmaceutyków poprzez możliwość sprzedaży, a co za tym idzie kupna tych środków poza aptekami, np. w sklepach, czy stacjach paliw. Dokonując takiego zakupu w sposób systematyczny, niekontrolowany przez lekarza czy farmaceutę, pacjent musi liczyć się z faktem, że stanowi to dla niego zagrożenie dla zdrowia. Większość leków przeciwbólowych może maskować objawy innych chorób. Największym jednak czynnikiem mającym wpływ na ilość sprzedawanych leków przeciwbólowych bez recepty jest reklama.

2. Definicja, sposób działania i podział leków przeciwbólowych

Międzynarodowe Towarzystwo Badań Bólu definiuje ból jako „przykre doznanie czuciowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnie zagrażającym uszkodzeniem ciała” (Krajewski-Siudy 2012). Zjawisko wystąpienia bólu pełni pewnego rodzaju ostrzeżenie dla organizmu przed zagrożeniami jakie mogą wystąpić w wyniku uszkodzenia tkanek, czy wystąpienia jakiegos urazu. Zjawisko bólu może przyjmować różne formy w zależności od czynnika, który go wywołuje. Do samego zjawiska bólu dochodzi wówczas, gdy odpowiednio silny bodziec zadziała na odpowiedni receptor bólu. Receptory te są zlokalizowane w różnych częściach ciałach np. stawach czy mięśniach. Pobudzony receptor bólu przesyła sygnał przez włókna nerwowe do rdzenia kręgowego a dalej do mózgu. W mózgu następuje interpretacja informacji i w konsekwencji właściwa reakcja organizmu. Jednym ze sposobów ograniczenia lub zminimalizowania siły działania bólu jest zastosowanie leków przeciwbólowych (Dobrowolski i in. 2019). Leki przeciwbólwe zwane są też analgetykami, a ich działanie sprowadza się głównie do zniesienia odczucia bólu.

Działanie leków przeciwbólowych polega głównie na zatrzymaniu aktywności cyklooksygenazy, która jest odpowiedzialna za powstawanie prostaglandyn oraz stanów zapalnych a tym samym zjawiska bólu (Dobrowolski i in. 2007). Leki przeciwbólwe dzielimy na trzy grupy: Analgetyki nieopiodowe do których zaliczamy: Paracetamol, Metamizol, Nefopam oraz Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne (NLPZ): Analgetyki słabe opioidy należą do nich Tramadol, Kodeina, Dihydrokodeina; Analgetyki silne opioidy są to: Morfina, Fentanyl, Buprenorfina, Oksykodon. Należy podkreślić, że każdy z leków przeciwbólowych będzie wykazywał się innym stopniem działania, wszystko bowiem zależy od substancji czynnej danego leku. W grupie leków przeciwbólowych znajdziemy leki, które wykazują tylko działanie przeciwbólwe i przeciwgorączkowe np. paracetamol, istnieją również grupa leków o działaniu przeciwbólwym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym - należą do niej leki NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) (Janiec 2012).

Nieopiodowe leki przeciwbólwe stanowią dużą i ważną grupę farmaceutyków stosowanych w leczeniu bólu o różnej etiologii. Ich zastosowanie znajdziemy zarówno w leczeniu bólów pooperacyjnych, urazowych czy nowotworowych. Spośród analgetyków nieopiodowych największe zastosowanie w uśmierzaniu bólu mają Paracetamol, Metamizol, Nefopam oraz szeroka i najbardziej popularna grupa leków przeciwbólowych - niesteroidowe leki przeciwzapalne (Janiec 2012). Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą obok antybiotyków do najczęściej stosowanych leków. Dzieje się tak głównie z powodu wielokierunkowego działania tej grupy leków, bowiem środki te działają nie tylko przeciwzapalnie, ale również wykazują działanie przeciwgorączkowe, przeciwbólwe i przeciwagregacyjne. Działanie NLPZ sprowadza się głównie do blokowania aktywności cyklooksygenaz, co prowadzi do zahamowania syntezy prostaglandyn, które biorą udział w powstawaniu odczynu zapalnego. Ich częste stosowanie w terapii leczenia bólu wynika również z faktu, że leki te, w przeciwieństwie do narkotycznych leków przeciwbólowych, nie mają właściwości psychotropowych, ani sedatywnych, dlatego częste ich stosowanie wśród pacjentów nie powoduje uzależnień (Dobrowolski i in. 2007). Obecnie na rynku znajduje się wiele leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty, zwłaszcza z grupy NLPZ, co może prowadzić do nadkonsumpcji tych preparatów, a to z kolei niesie za sobą powikłania w postaci działań niepożądanych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne wywołują wiele działań niepożądanych, które dotyczą głównie przewodu pokarmowego, ale także wykazują bardzo często działanie alergizujące

(Rell 2011). Dlatego tak ważne jest korzystanie z tych leków w sposób zrównoważony. Alternatywą do NPLZ może być Paracetamol, będący środkiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Jego działanie w połączeniu z opioidami czy lekami NLPZ w znacznym stopniu zwiększa skuteczność postępowania przeciwbólowego. Jednocześnie warto zauważyć, że jest to środek bezpieczny, nie wykazujący żadnych skutków ubocznych. Dlatego jest on lekiem pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z problemami nadciśnienia oraz z zaburzeniami układu pokarmowego (Janiec 2012).

Leki opioidowe stanowią bardzo ważną grupę leków, znalazły one zastosowanie w leczeniu bólu zarówno pooperacyjnego, jak i w bólach nowotworowych o silnym i umiarkowanym nasileniu. Są to leki stosowane głównie z przepisu lekarza i pod jego kontrolą (Dobrowolski i in. 2007). Wiele tych leków wpływa na funkcjonowanie układów, zwłaszcza sercowo – naczyniowego, dlatego bardzo istotne znaczenie ma tu znajomość tych poszczególnych różnic, co pozwala na odpowiednie dobranie leku o odpowiedniej sile działania, skuteczności i z zachowaniem bezpieczeństwa. Wśród czynników wpływających na bezpieczeństwo i siłę działania należy wymienić m.in: wiek, płeć pacjenta, a także towarzyszące pacjentowi choroby, takie jak schorzenia wątroby czy nerek. Stosowanie leków opioidowych niesie ze sobą wiele skutków ubocznych w postaci nudności, wymiotów, euforii. Zasadniczą różnicą pomiędzy lekami nieopiodowymi a opioidowymi jest fakt, że ta druga grupa powoduje uzależnienia. W leczeniu klinicznym opioidami zastosowanie znalazły dwa podstawowe rodzaje tych leków - opioidy silnie działające, takie jak morfina czy oksykodon, oraz tzw. słabe opioidy, wśród których najpopularniejsze to kodeina i tramadol (Dobrowolski i in. 2007).

3. Regulacje prawne w sprzedaży leków przeciwbólowych.

Rynek farmaceutyczny w Polsce stanowi prężnie rozwijającą się dziedzinę gospodarki krajowej. Na zachowanie rynku farmaceutycznego wpływ mają zarówno producenci leków, jak i potencjalni nabywcy, czyli pacjenci. Duże znaczenie ma tu również sposób dystrybucji leków. Rynek farmaceutyczny obejmuje sprzedaż środków przeciwbólowych, zarówno tych wydawanych na receptę, których zakupu dokonujemy najczęściej w aptece lub punkcie aptecznym, jak i leków przeciwbólowych sprzedawanych bez recepty tzw. OTC. Jest to grupa leków przeciwbólowych, której zakupu można dokonać również poza apteką (Krażyńska 2013). Rynek farmaceutyczny dysponuje licznymi kanałami dystrybucji, najbardziej rozpowszechnionym jest dystrybucja leków poprzez hurtownie farmaceutyczne. Ich podstawowe działanie polega na przekazywaniu leków do placówek sprzedaży detalicznej. Równie ważnym, choć mniej stosowanym sposobem rozpowszechniania sprzedaży medykamentów, jest tzw. sprzedaż bezpośrednia od producenta. Zakupu środków przeciwbólowych pacjent może dokonać w aptece ogólnodostępnej, punkcie aptecznym, drogą zakupów internetowych lub w pozaaptecznym miejscu sprzedaży leków (Religioni i in. 2013). Całkowita wartość rynku aptecznego w 2019r wynosiła 37,17 mld zł co stanowi wzrost o 7,5 procent w porównaniu do 2018 roku. Największą ilość sprzedanych produktów spośród leków OTC stanowią leki przeciwgrypowe, drugie miejsce zajmują leki przeciwbólne, natomiast na trzecim miejscu znalazły się preparaty witaminowe. Rynek farmaceutyczny w Polsce jest objęty kontrolą przez ustawodawcę i w pełni regulowany przez ustawę z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne [tekst. jedn. Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm] (dalej u.p.f.). Prawo to tworzy w jedną spójną całość szeroko rozproszone regulacje prawne, tak by umożliwić jasne i zgodne z normami prawa prowadzenie działalności gospodarczej na rynku farmaceutycznym (Rell 2011). Wskazana wyżej ustawa określa (Ustawa z dnia 6 września 2001):

- „zasady i tryb dopuszczania do obrotu produktów leczniczych z uwzględnieniem wymagań dotyczących jakości, skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania,
- warunki wytwarzania produktów leczniczych,
- wymagania dotyczące reklamy produktów leczniczych,
- warunki obrotu produktami leczniczymi,
- wymagania dotyczące aptek, hurtowni farmaceutycznych i placówek obrotu poza aptecznego,
- zadania Inspekcji Farmaceutycznej i uprawnienia jej organów”.

Zawarte w u.p.f przepisy dotyczą również substancji psychotropowych oraz leków, które w swym składzie zawierają środki odurzające. Ponadto ustawa definiuje miejsce pozaaptecznej sprzedaży leków i tak w myśl ustawy są (Ustawa z dnia 6 września 2001):

- „sklepy zielarsko – medyczne,
- sklepy specjalistyczne zaopatrzenia medycznego,
- sklepy zoologiczne,
- sklepy zielarsko- drogeryjne,
- sklepy ogólnodostępne”.

4. Regulacje prawne stosowane w sprzedaży leków przeciwbólowych bez recepty.

Leki sprzedawane bez recepty stanowią najliczniejszą grupę preparatów sprzedawanych na rynku farmaceutycznym. Są to środki, których zakup nie wymaga posiadania recepty, dlatego stanowi łatwy sposób zaspokajania potrzeb pacjenta. Dokonując takiego zakupu pacjent sam bierze odpowiedzialność za prawidłowe stosowanie leku a tym samym za swoje zdrowie, farmaceuta w tym przypadku pełni jedynie rolę doradcy czy konsultanta. Wzrost sprzedaży środków przeciwbólowych OTC wynika przede wszystkim z łatwego i szybkiego dostępu do tych preparatów, co z jednej strony ma swoje zalety powodując, że pacjent bardzo szybko jest w stanie złagodzić występujące u niego przypadłości. Z drugiej strony taki niekontrolowany i niekonsultowany zakup środków przeciwbólowych sprzyja nasileniu częstotliwości zjawiska samoleczenia.

Sprzedaż leków przeciwbólowych jest regulowana pięcioma aktami prawnymi, należą do nich:

- Ustawa z dnia 6 września 2001 roku Prawo Farmaceutyczne (tekst jedn. Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm),
- Ustawa z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomani (tekst jedn. Dz.U. 2019 poz. 852 z późn. zm),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 11 września 2006 roku w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii I i preparatów zawierających te środki lub substancje (Dz. U. Nr 169 poz. 1216),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 21 listopada 2008 roku w sprawie reklamy produktów leczniczych (Dz. U. Nr 210 poz. 1327)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 22 października 2010 roku w sprawie wykazów produktów leczniczych, które mogą być dopuszczone do obrotu w placówkach obrotu poza aptecznego oraz punktach aptecznych (Dz.U. Nr 204 poz. 1353).

Zgodnie z obowiązującą u. p. f. pacjent ma możliwość zakupienia środków przeciwbólowych bez recepty w wyznaczonych miejscach, do których zalicza się: apteki ogólnodostępne i pozaapteczne punkty sprzedaży czyli punkty apteczne, sklepy zielarskie, sklepy zielarsko-drogeryjne, zoologiczne a także sklepy ogólnodostępne (Rozporządzenie z dnia 2 lutego 2009). Istotne znaczenie dla sprzedaży leków przeciwbólowych miało wprowadzenie przepisów Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie reklam produktów leczniczych. Głównym powodem zmian w prawie była konieczność dostosowania przepisów dotyczących reklamy środków leczniczych do wytycznych Unii Europejskiej tj. przepisów Dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z 6 listopada 2001 roku w sprawie wspólnego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi 9 (Dz.U. L 311 z 28 11 2001) (Rozporządzenie z dnia 21 listopada 2008). W myśl u. p. f. „reklama produktu leczniczego jest działalnością polegającą na informowaniu i zachęcaniu do stosowania produktu leczniczego mającą na celu zwiększenie liczby przepisywanych recept, dostarczaniu, sprzedaży lub konsumpcji produktów leczniczych (Ustawa z dnia 6 września 2001). W Rozporządzeniu zawarto wytyczne, dotyczące sposobu i formy reklamy produktów leczniczych. Dzięki tym wskazówkom koncerny farmaceutyczne są w stanie reklamować swe produkty w sposób zgodny z obowiązującym prawem. Użycie przez ustawodawcę zwrotu „kierowanie do publicznej wiadomości” ma na myśli każdą osobę, która nie jest ekspertem. Prawo Farmaceutyczne nakazuje, aby reklama leków w rzetelny i bezstronny sposób przedstawiła działanie leków. Reklama leków nie może w żaden sposób sugerować pacjentowi, iż dokonanie zakupu

konkretnego preparatu niesie za sobą wymierne korzyści. Przepisy zakazują prowadzenia reklam środków leczniczych, które w swym składzie zawierają „środki odurzające lub psychotropowe”. Nie jest możliwe reklamowanie produktów, które są przepisywane przez lekarzy oraz tych, które podlegają refundacji (Ustawa z dnia 6 września 2001). Wprowadzone zmiany w Rozporządzeniu o reklamie środków leczniczych w istotny sposób utrudniły reklamowanie leków, zwłaszcza w aptekach, punktach aptecznych, przychodniach lekarskich. Zgodnie z obowiązującymi przepisami na terenie przychodni lekarskiej może być prowadzona reklama tylko w formie wizualnej i tylko w pomieszczeniach, gdzie czekają pacjenci, natomiast w aptekach plakaty reklamowe mogą znajdować się tylko w miejscach do tego wyznaczonych, co ogranicza możliwości reklamowe (Wójta-Kempa 2017).

5. Regulacje prawne stosowane w sprzedaży leków przeciwbólowych na receptę.

Leki przeciwbólowe na receptę to środki, które uzyskały pozwolenie do obrotu i zostały wpisane „Rejestru Produktów Leczniczych zatwierdzonych do sprzedaży na terenie Rzeczypospolitej Polskiej” (Ustawa z dnia 6 września 2001). Sprzedaż tych medykamentów w całkowity sposób regulują:

- - Ustawa z dnia 6 września 2001 roku Prawo Farmaceutyczne (tekst jedn. Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm),
- - Ustawa z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomanii (tekst. jedn. Dz.U. 2019 poz. 852 z późn. zm).

U. p. f. definiuje w jakim miejscu jest możliwość sprzedaży tej grupy leków, podaje szczegółowy wykaz substancji psychoaktywnych, uzależniających oraz sposób postępowania w przypadku leków narkotycznych. Najczęściej sprzedawaną grupą leków przeciwbólowych na receptę stanowią niesteroidowe leki przeciwzapalne. Są one stosowane głównie ze względu na działanie łagodzące ból i działanie przeciwzapalne. Kolejną grupę stanowią leki zawierające w swym składzie substancje silnie działające czyli opioidy, wymagają one ordynacji lekarskiej. Możliwość sprzedaży tych leków posiada zarówno apteka ogólnodostępna jak i punkt apteczny. Z kolei narkotyczne leki przeciwbólowe to grupa środków poddana szczególnej formie postępowania. Ich nabycie jest możliwe tylko w aptece ogólnodostępnej i wymaga posiadania specjalnego druku recepty tzw. ”Rpw” (Dobrowolski i in. 2019). Lekarz wypisując lek narkotyczny zobowiązany jest do wypisania właściwej nazwy leku, dawki, postaci i ilości substancji czynnej. Środki narkotyczne w aptece ogólnodostępnej wydaje tylko magister farmacji, a ich sprzedaż odnotowuje w Książce Narkotycznej, do prowadzenia której apteka jest zobowiązana (Dobrowolski i in. 2007).

6. Czynniki wpływające na sprzedaż preparatów przeciwbólowych bez recepty

W ostatnich latach można zaobserwować w jak szybkim tempie wzrasta sprzedaż środków przeciwbólowych dostępnych bez recepty. Jak wynika z raportu PMR MARKET EXPERT sprzedaż leków OTC i suplementów wyniosła w Polsce w 2018 roku aż 1,2 mld zł. Ekspertsi przewidują, że w ciągu czterech następnych lat rynek sprzedaży leków będzie rósł rokrocznie o 4%. Polska zajmuje szóste miejsce w Europie pod względem sprzedaży leków przeciwbólowych, wpływa na to wiele czynników. Jednym z podstawowych bodźców wpływających na zakup leków przeciwbólowych jest reklama. Jej zadaniem jest zwiększenie sprzedaży lub usługi konkretnego produktu lub produktu konkretnej marki (Meller 2008). Wzrostu sprzedaży danego preparatu można oczekiwać po zwiększonej liczbie osób kupujących reklamowany produkt. Potężne conceny farmaceutyczne właśnie poprzez reklamę swoich leków próbują przykuć uwagę pacjentów jednocześnie zachęcając do ich zakupów. Wielu producentów leków buduje wizerunek swojej reklamy głównie poprzez wpływ na emocje. Większość treści reklamowych ma wzbudzić w pacjencie natychmiastową potrzebę posiadania danego leku, zaspokoić aktualne potrzeby pacjenta przy jednoczesnym wyeksponowaniu wszystkich zalet danego leku (Zimmermann i in. 2009). Taki przekaz reklamy wzbudza u pacjenta poczucie bezpieczeństwa i sprawia, że pacjent nie czuje się pozostawiony sam sobie ze swym schorzeniem. Reklama środków przeciwbólowych w Polsce podlega pewnym obostrzeniom i reguluje je Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne. Reklamować

można jedynie środki lecznicze, które nie wymagają posiadania recepty wystawionej przez lekarza, a więc mowa tu o lekach dopuszczonych do sprzedaży jako OTC. Zbyt łatwy dostęp do leków przeciwbólowych mógł prowadzić do nadkonsumpcji tych środków, dlatego zdecydowano się na wprowadzenie ograniczeń w ich reklamie. Emisja reklamy nie może sugerować skuteczności leku, nie powinna wskazywać na brak skutków ubocznych, zabrania się również uczestnictwa w reklamie osobom wykonującym zawód medyczny (DeLorme i in. 2010).

Drugim równie ważnym czynnikiem decydującym o sprzedaży leków przeciwbólowych jest ich promocja. Celem promocji leku jest przede wszystkim przekazanie rzetelnych i pewnych informacji na temat danego produktu (Zarzeczna-Baran i in. 2013). Informacje te w pierwszej kolejności przekazywane są lekarzom i farmaceutom, ale ich końcowym odbiorcom docelowo jest pacjent. Koncerny farmaceutyczne dysponują licznymi narzędziami służącymi do wypromowania leku, najczęściej przybierają one jednak postać sponsoringu danej placówki medycznej czy badań medycznych, często do promocji nowych leków wykorzystywane są różnego rodzaju konferencje naukowe. Popularne stało się również dostarczanie do aptek i gabinetów lekarskich, a przez nich pacjentom, bezpłatnych próbek danego leku. Czynnikiem, który w dużej mierze wpływa na zakup leków przeciwbólowych, jest też cena danego produktu, co ma istotne znaczenie przy zakupie dokonywanym zwłaszcza przez osoby starsze. Osoby te posiadają bardzo często choroby współistniejące, co znacznie podwyższa ich koszty zakupowe, dlatego tak chętnie szukają dobrego leku w dobrej cenie. Obecnie bardzo prężnie rozwijającym się obszarem w sprzedaży leków jest sprzedaż internetowa. Internetową sprzedaż leków mogą prowadzić wyłącznie podmioty posiadające apteki ogólnodostępne. Jest to bardzo prężnie rozwijający się obszar, stale notujący wzrost sprzedaży, pacjenci mogą dokonać tu zakupów jedynie leków OTC. Zakup leków na receptę jest możliwy w dalszym ciągu jedynie poprzez okazanie recepty w aptece. Z internetowej oferty zakupu środków przeciwbólowych najczęściej korzystają ludzie młodzi w wieku od 25 lat do 45 lat. Najczęściej o takiej formie zakupu decyduje duży wybór leków, oszczędność czasu i cena produktu (Czerw 2005). Do mniej znaczących czynników sprzedaży leków przeciwbólowych możemy zaliczyć brak czasu na skorzystanie z wizyty lekarskiej, wprowadzenie nowego produktu na rynek, starzenie się społeczeństwa, skłonność społeczeństwa do prowadzenia zdrowego stylu życia oraz tendencję pacjentów do samoleczenia (Krażyńska 2013).

7. Literatura

- Czerw A (2005) Specyfika promocji produktu leczniczego (leki etyczne). Warszawa; str. 54 – 68.
- DeLorme DE, Huh J, Reid LN, Soonatae A (2010) The state of public research on over-the-counter drug advertising. *Journalism and Mass Communication.*; str. 1750 – 6123
- Dobrowolski J, Przeklasa – Muszyńska A, Woroń J, Wordliczek J (2007) *Medycyna Paliatywna w praktyce*; 1(1): str. 6 – 15.
- Dobrowolski J, Wordliczek J, Woroń J (2019) *Leczenie bólu w praktyce lekarza POZ*. Poznań: Wydawnictwo: Termedia; str. 24.
- Janiec W (2012) *Kompendium Farmakologii*. Warszawa: PZWI.
- Krajewski – Siudy K (2012) *Samoleczenie*. Warszawa: Instytut Sobieskiego.
- Krażyńska K (2013) Apteczny rynek farmaceutyczny i konsumpcja leków w Polsce. *Konsumpcja i rozwój*; 2(5): str. 109 – 119.
- Meller J (2008) Etyczny aspekt reklamy leków OTC. *Studia philosophiae christianae*; 44 (2): str. 27 – 49.
- Religioni U, Mińko M, Siwczyńska D, Barańska A (2013) Główni uczestnicy kanałów dystrybucji na rynku farmaceutycznym. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. Łódź: Wydawnictwo: MA; 93(3): str. 478 – 483.
- Reil K (2011) Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia NLPZ. *Pediatra Medycyny Rodzinnej*; 7(1): str. 41 – 48.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2009r. w sprawie kryteriów klasyfikacji produktów leczniczych, które mogą być dopuszczone do obrotu w placówkach obrotu poza aptecznego oraz punktach aptecznych. Dz.U. 2009 nr 24 poz. 151.

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 listopada 2008r. w sprawie reklamy produktów leczniczych. Dz.U. 2008 nr 210 poz. 1327.
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. o prawie farmaceutycznym (tekst jedn. Dz.U. 2020 poz. 944).
- Wójta - Kempa M (2017) Samoleczenie medykalizacja czy demedykalizacja? Granice władzy medycyny. Przegląd socjologiczny. Łódzkie Towarzystwo Naukowe; 66(1): str. 83 – 105.
- Zarzeźna-Baran M, Bandurska E, Pęgiel-Kamrat J, Lewandowska A (2013) Wpływ reklamy na zakup leków dostępnych bez recepty. Ann Acad Med. Gedan; 43: str. 77 – 87
- Zimmermann A, Pawłowski L, Zimmermann R (2009) Reklama produktów leczniczych. Farm Pol; 65(7): str. 524 – 531.

11. Przekazy reklamowe na rynku suplementów diety i leków OTC

Advertising messages on the market of dietary supplements and OTC drugs

Karolina Sobczyk⁽¹⁾, Wiktoria Norberczyk⁽¹⁾, Grajek Mateusz⁽²⁾, Szałabska Dorota⁽³⁾, Magdalena Kwarciak⁽⁴⁾, Agnieszka Białek-Dratwa⁽⁵⁾, Klaudia Alcer⁽²⁾, Wiktoria Staśkiewicz⁽⁶⁾

⁽¹⁾Zakład Ekonomiki i Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Zakład Zdrowia Publicznego, Katedra Polityki Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁴⁾Studium doktoranckie, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁵⁾Zakład Żywienia Człowieka, Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁶⁾Zakład Technologii i Oceny Jakości Żywności, Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Karolina Sobczyk: kesobczyk@gmail.com

Słowa kluczowe: suplementy diety, leki OTC, prawo medyczne, prawo farmaceutyczne

Streszczenie

W ostatnich latach spożycie suplementów diety oraz leków OTC w Polsce zdecydowanie wzrosło i nieprzerwanie ma charakter wzrostowy. Dużą rolę odegrała znaczna, bezproblemowa dostępność na rynku coraz to większej ilości produktów, różniących się między sobą producentem, opakowaniem a także składem. Istotną przyczyną zwiększenia częstotliwości wybierania danych suplementów czy farmaceutyków jest obecna szczególnie w mediach reklama wielu popularnych produktów dostępnych na rynku. Unia Europejska zakwalifikowała suplementy diety do grupy środków spożywczych, dzięki czemu prawo regulujące ich reklamę jest znacznie mniej rygorystyczne niż produktów leczniczych. Podstawowym aktem, który w sposób prawny reguluje reklamę suplementów diety w Polsce jest Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia. Reklama suplementów diety nie może obejmować twierdzenia sugerującego, że zbilansowana i zróżnicowana dieta nie jest w stanie dostarczyć wszystkich niezbędnych dla organizmu człowieka składników odżywczych. Regulacje prawne dotyczące reklamy produktów leczniczych z grupy OTC zawiera wspomniana już ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Zabrania ona reklamy dotyczącej leków wydawanych na podstawie recepty, produktów które mogą zawierać środki odurzające, substancje psychotropowe oraz zawarte na liście leków refundowanych ogłoszonej przez Ministra Zdrowia. Produkty lecznicze nie mogą być prezentowane przez osoby posiadające wykształcenie medyczne bądź farmaceutyczne, naukowców oraz osoby znane publicznie lub takie, które sugerują posiadanie takiego wykształcenia. Ponadto reklama nie może zawierać treści sugerujących, że dopuszczalne jest uchylenie się od konsultacji z lekarzem lub zabiegu chirurgicznego, osoba przyjmując produkt leczniczy poprawi swój stan zdrowia, a nie przyjmując nie pogorszy, lek jest produktem spożywczym bądź kosmetycznym, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego wynika z jego naturalnego pochodzenia.

1. Wstęp

W ostatnich latach spożycie suplementów diety oraz leków OTC w Polsce zdecydowanie wzrosło i nieprzerwanie ma charakter wzrostowy. Dużą rolę odegrała znaczna, bezproblemowa dostępność na rynku coraz to większej ilości produktów, różniących się między sobą producentem,

opakowaniem a także składem. Istotną przyczyną zwiększenia częstotliwości wybierania danych suplementów czy farmaceutyków jest obecna szczególnie w mediach reklama wielu popularnych produktów dostępnych na rynku. Współcześnie reklama otacza nas z każdej strony. Słuchając radia między audycjami, oglądając telewizję, między programami pojawiają się stale nowe spoty reklamowe zachęcające nas do kupna coraz to atrakcyjniejszych według opinii producentów produktów. Przeglądając gazetę również spotykamy się z różnorodnym promowaniem zarówno suplementów diety, jak i leków z grupy OTC. Reklamy odgrywają w naszym życiu sporą rolę i często to one odpowiadają za to jakie produkty wybieramy.

2. Suplementy diety

Na mocy obowiązującej ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia suplement diety to „środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety, będący skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych bądź innych substancji wykazujących efekt odżywczy albo inny fizjologiczny, pojedynczych lub złożonych, wprowadzany do obrotu w formie umożliwiającej dawkowanie, w postaci: kapsułek, tabletek, drażetek i w innych podobnych postaciach, saszetek z proszkiem, ampułek z płynem, butelek z kroplomierzem i w innych podobnych postaciach płynów oraz proszków przeznaczonych do spożywania w małych, odmierzonych ilościach jednostkowych, z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego” (Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006).

Dyrektor Instytutu Żywności i Żywienia prof. dr hab. n. med. Mirosław Jarosz podzielił suplementy diety na dwie grupy, ze względu na przeznaczenie oraz na skład. Odnosząc się do klasyfikacji w oparciu o przeznaczenie wyróżniono suplementy wspomagające odchudzanie, układ odpornościowy, wpływające na narząd ruchu, układ nerwowy, koncentrację, opóźnienie procesów starzenia się, wzmacniające witalność, wspomagające układ pokarmowy, procesy widzenia, układ sercowo-naczyniowy, wpływające na stan skóry, włosów, paznokci, dedykowane sportowcom oraz stosowane w celu zmniejszenia ryzyka osteoporozy. Względem składu wyodrębniono: suplementy zawierające witaminy i składniki mineralne, składniki roślinne i ekstrakty roślinne, suplementy diety zawierające niezbędne kwasy tłuszczowe, błonnik pokarmowy, probiotyki i prebiotyki oraz te zawierające aminokwasy (Jarosz 2008).

Przyjmowanie suplementów diety ma na celu profilaktykę, uzupełnianie niedoborów oraz wspomaganie funkcjonowania organizmu. Stanowczo nie pełnią one roli produktów zażywanych celem leczenia. Stosowanie odpowiednio zbilansowanej, różnorodnej diety pokrywa zapotrzebowanie organizmu na większość witamin i składników mineralnych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu bez potrzeby zażywania suplementów diety w celu uzupełniającego. Pokazuje to cechę zdecydowanie odróżniającą suplementy diety od leków, które posiadają właściwości umożliwiające leczenie stanów chorobowych ludzi i zwierząt a także zapobiegające im. Poziomy zalecanego spożycia (RDA) zawarte w rozporządzeniu nie określają minimalnej oraz maksymalnej zawartości w nich poszczególnych witamin i składników mineralnych. Poziom składników suplementu w dziennej dawce zalecanej przez producenta powinien uwzględniać zalecane dzienne spożycie witamin i składników mineralnych dla danej populacji, górne poziomy witamin i składników mineralnych, które zostały ustalone opierając się na naukowej ocenie ryzyka oraz zawartość składników mineralnych i witamin pochodzących ze spożywanej diety (Kondrat i in. 2012).

W skład suplementów diety wchodzi głównie witaminy i składniki mineralne, ale także inne substancje o działaniu zarówno odżywcym, jak i fizjologicznym. Składniki suplementów diety sprecyzowane są w przepisach prawnych, a w ich skład może wchodzić 17 mikro i makroelementów, takich jak: wapń, żelazo, fosfor, cynk, krzem, bor, selen, potas, magnez, sód, chrom, mangan, molibden, jod, chlorki oraz fluorki oraz 13 witamin: witaminy rozpuszczalne w tłuszczach A, D, E i K, tiamina, ryboflawina, niacyna, kwas pantotenowy, witamina B6, kwas foliowy, witamina B12, biotyna, witamina C. Często w ich skład wchodzi także ekstrakty roślinne oraz inne składniki będące barwnikami, ziołami, np. głóg, żeń-szeń, luteina. Ilość witamin i składników mineralnych zawartych w produkcie powinna pokrywać więcej niż 15% zalecanej ilości dziennego spożycia (Stoś i in. 2019). Opierając się na aktualnym stanie wiedzy suplementy diety skierowane są głównie do osób, które

stosują diety niskoenergetyczne, w których nie dostarczają organizmowi wystarczającej ilości witamin i składników mineralnych, osób z niedoborem witamin bądź składników mineralnych, osób starszych, osób stosujących diety eliminacyjne, np. wegan, kobiet ciężarnych, czy też osób z nietolerancją laktozy.

3. Suplementy diety a prawo

Unia Europejska zakwalifikowała suplementy diety do grupy środków spożywczych, dzięki czemu prawo regulujące ich reklamę jest znacznie mniej rygorystyczne niż produktów leczniczych. Podstawowym aktem, który w sposób prawny reguluje reklamę suplementów diety w Polsce jest Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (u. b. ż. ż) (Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006). Reklama suplementów diety nie może obejmować twierdzenia sugerującego, że zbilansowana i zróżnicowana dieta nie jest w stanie dostarczyć wszystkich niezbędnych dla organizmu człowieka składników odżywczych. Taka informacja zawarta została w art. 27 ust. 5 u. b. ż. ż. Aktami regulującymi prawnie reklamę suplementów diety na poziomie Unii Europejskiej są dyrektywa 2002/46/WE w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do suplementów żywnościowych (Dz.U. UE. L. z 2002 r. Nr 183) oraz Rozporządzenie (WE) nr 1924/2006/ Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 20 grudnia 2006 r. w sprawie oświadczeń żywieniowych i zdrowotnych dotyczących żywności (Dz.U. UE. L. z 2006 r. Nr 404, str. 9-25). Zarówno w dokumentach regulujących prawo Polskie, jak i na poziomie UE, w odniesieniu do suplementów diety nie dokonano regulacji kwestii przekazów reklamowych, dlatego zasadne jest stosowanie sądów krajowych oraz Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej (TSUE) w sprawie zasad postępowania w tym obszarze (Książczak i Nieścior 2018).

W sytuacji, gdy suplement diety spełnia warunki produktu leczniczego, zostanie on objęty restrykcyjnym prawem farmaceutycznym. Podobnie jak prawo dotyczące suplementów diety, tak prawo produktów leczniczych, mają zbliżony cel, którym jest ochrona zdrowia publicznego. Ze względu na brak regulacji prawnych dotyczących reklamy suplementów diety, wymagana jest koncentracja na aktach regulujących prawo konsumenckie oraz prawo reklamy. Na poziomie UE są to Dyrektywa 2006/114/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. dotycząca reklamy wprowadzającej w błąd oraz reklamy porównawczej (Dz.U. UE. L. z 2006 r. Nr 376) oraz Dyrektywa 2005/29/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 maja 2005 r. dotycząca nieuczciwych praktyk handlowych stosowanych przez przedsiębiorstwa wobec konsumentów na rynku wewnętrznym (Dz.U. UE. L. z 2005 r. Nr 149). Na poziomie krajowym istotny jest zespół trzech ustaw, tj. ustawa z dnia 16 lutego 2007 r. o ochronie konkurencji i konsumenta (tekst jedn. Dz.U. 2019r poz. 369 z późn. zm.), ustawa z dnia 23 sierpnia 2007 roku o przeciwdziałaniu nieuczciwym praktykom rynkowym (tekst jedn. Dz.U. 2017 poz. 2070) oraz ustawa z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (tekst jedn. Dz.U. 2019 poz. 1010 z późn. zm.) (Książczak i Nieścior 2018).

Podczas wprowadzania na rynek do obrotu suplementu diety organem odpowiedzialnym za dozór jest Główny Inspektor Sanitarny (GIS). Podmiot, który wprowadza po raz pierwszy suplement diety na rynek zobligowany jest do poinformowania o tym GIS. Reguluje to art. 29 ust. 4 u. b. ż. ż. Podmiot może dokonać powiadomienia poprzez kwestionariusz zawarty na stronie internetowej urzędu. W przypadku gdy suplement diety jest dostępny na rynku innego państwa członkowskiego UE powinno się wyznaczyć odpowiedni organ państwowy, który został poinformowany o procedurach wprowadzenia danego produktu do obrotu na rynek bądź organ, który wydał pozwolenie. GIS w takiej sytuacji może przeprowadzić procedury wyjaśniające czy dany suplement diety zawarty w powiadomieniu może być przydzielony do grupy środków spożywczych zgodnie z informacją jaką podmiot wskazał w powiadomieniu oraz czy ten sam produkt nie kwalifikuje się do produktów leczniczych, które zostały zawarte w art. 20 pkt. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Całość procedury przeprowadza się stosując analizę składu, właściwości składników zawartych oraz przeznaczenie na podstawie art. 30 u. b. ż. ż. Uzupełniająco GIS może domagać się opinii Zespołu do Spraw Suplementów Diety działającego w zakresie Rady Sanitarnej-Epidemiologicznej mianowanej na podstawie art. 9 ustawy z dnia 14 marca 1985 r. o Państwowej Inspekcji Sanitarnej. Jeżeli kwestia dotyczy suplementu diety sprawdzana zostaje zawartość witamin

i składników mineralnych, a także innych substancji, które zostały wskazane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie składu oraz oznakowania suplementów diety z dnia 17 września 2018 r. (tekst jedn. Dz.U. 2018 poz. 1951) oraz rozporządzeniu 1925/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie dodawania do żywności witamin i składników mineralnych oraz niektórych innych substancji (Dz.U. UE. L. z 2006 r. Nr 404, str. 26-38) (Książczak i Nieścior 2018).

W przypadku, gdy istnieje argumentacja o spełnieniu warunków dotyczących produktu leczniczego, urząd może zobligować podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie suplementu diety do przedstawienia opinii Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Nadzór nad jakością suplementów diety sprawowany jest przez Państwową Powiatową Inspekcję Sanitarną, a GIS w tym zakresie ma prawo do przeprowadzania kontroli. Dodatkowo podmiot produkujący suplementy diety zobligowany jest do przestrzegania systemu HACCP co jest zgodne z art. 5 Rozporządzenia nr 852/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 2004 r. w sprawie higieny środków spożywczych (Dz.U. L 139 z 30.4.2004, str.1). Kontrola suplementów diety nie jest przeprowadzana regularnie, na każdym z wprowadzanych do obrotu produktów, ale wyrywkowo bądź w sytuacji kiedy dany produkt wywołał skutki niepożądane u znacznej ilości konsumentów. Nie pozwala to na zapobieganie negatywnym skutkom przyjmowania tych suplementów, ale pomaga je ograniczyć (Książczak i Nieścior 2018).

Ze względu na wyraźne różnice w stosowaniu suplementów diety oraz produktów leczniczych prawo reguluje wytyczne jakie powinny ukazać się na opakowaniu suplementu diety wprowadzonego do obrotu. Na opakowaniu oprócz samej nazwy produktu powinna znajdować się adnotacja, że mamy do czynienia z suplementem diety, data przydatności do spożycia, nazwa producenta a także informacja o zalecanej dziennej porcji suplementu oraz forma w jakiej on występuje, skład jakościowy, skład ilościowy oraz imię i nazwisko albo nazwę, adres oraz NIP podmiotu powiadamiającego o pierwszym wprowadzeniu do obrotu (Mokrysz-Olszyńska 2016).

4. Leki OTC

Leki OTC to leki sprzedawane bez recepty. Skrót OTC pochodzi z języka angielskiego (over the counter) i w tłumaczeniu znaczy bez recepty, bez nadzoru lekarza (Kołtunowicz i Serzysko 2018). Produkty lecznicze wydawane bez recepty stosowane prawidłowo nie mogą powodować zagrożenia zdrowia i życia człowieka. „Nie mogą także zawierać środków odurzających, substancji psychotropowych, bądź powodować ryzyka uzależnienia czy wymagać specjalnego nadzoru w okresie stosowania terapii.” (Zimmermann i Michalski 2009). Największą grupę leków sprzedawanych bez recepty stanowią produkty o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz przeciwzapalnym. Takim działaniem charakteryzują się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) m.in. ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, diklofenak. Do leków OTC należą także produkty mające na celu złagodzenie różnorodnych objawów, takich jak: zgaga, świąd skóry, nudności, ból głowy czy gardła (Kołtunowicz i Serzysko 2018).

Grupa tych leków jest współcześnie często stosowana, czemu służy szeroka dostępność. Zarówno w aptece, supermarkecie, sklepach osiedlowych, kioskach, a także stacjach benzynowych widnieje spory wybór produktów należących do tej kategorii. Lista leków OTC jest regularnie aktualizowana i poszerzana o nowe produkty. Kolejną zaletą z punktu widzenia pacjenta jest fakt, że może on sięgnąć po taki farmaceutyk bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem i sam decyduje o przyjmowanej dawce zgodnie z informacją zawartą w ulotce bądź na opakowaniu leku. Warto wspomnieć, że leki OTC są bezpieczne w stosowaniu nawet przez osoby nieposiadające specjalistycznej wiedzy w tym temacie o ile stosują się do zaleceń znalezionych w opakowaniu danego produktu (Kołtunowicz i Serzysko 2018).

Kupując produkt w aptece możemy zasięgnąć dodatkowej porady osoby wykwalifikowanej oraz pomocy w wyborze preparatu, czego niestety zabraknie w sytuacji, gdy medykament kupujemy w innym miejscu. W przypadku sklepów czy też stacji benzynowych sprzedawca nie jest wiarygodnym źródłem informacji, a wyboru musimy dokonać sami. Istotnym zagadnieniem jest również przechowywanie leków, które może wpływać na ich jakość. Apteki zobowiązane są do zapewnienia odpowiednio wszystkich parametrów, które spowodują, że leki zachowają swą stabilność i bezpieczeństwo bez jakichkolwiek strat. W przypadku innych punktów oferujących

produkty z grupy OTC sytuacja wygląda nieco inaczej. Prawo nie zobowiązuje takich placówek do rygorystycznego przestrzegania odpowiednich norm. Nasłonecznienie, zbyt wysoka bądź niska temperatura czy wilgoć może spowodować, iż jakość leków się zmieni (Kołtunowicz i Serzysko 2018).

5. Leki OTC a prawo

Definicję produktu leczniczego zawarto w art. 2 ust. 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (u. p. f.) (tekst jedn. Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.), która to określa, że „produktem leczniczym jest substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne”. Ograniczenia w stosunku do obrotu lekami określonymi kategorią OTC zawierającymi w składzie substancje psychoaktywne zawiera art. 71a u. p. f. Sprzedaż prowadzona może być wyłącznie przez apteki ogólnodostępne oraz punkty apteczne. Substancje sprecyzowane mianem psychoaktywnych wskazane zostały w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 16 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu substancji o działaniu psychoaktywnym oraz maksymalnego poziomu ich zawartości w produkcie leczniczym, stanowiącego ograniczenie w wydawaniu produktów leczniczych w ramach jednorazowej sprzedaży (Dz.U. 2016 poz. 2189). Na podstawie wyżej wspomnianego aktu normatywnego do substancji o działaniu psychoaktywnym zawartych w produktach leczniczych wydawanych bez recepty zakwalifikowano pseudoefedrynę, kodeinę oraz dekstrometorfan (Ustawa z dnia 6 września 2001).

Regulacje prawne dotyczące reklamy produktów leczniczych z grupy OTC zawiera wspomniana już ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (tekst jedn. Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.). Zabrania ona reklamy dotyczącej leków wydawanych na podstawie recepty, produktów które mogą zawierać środki odurzające, substancje psychotropowe oraz zawarte na liście leków refundowanych ogłoszonej przez Ministra Zdrowia. Produkty lecznicze nie mogą być prezentowane przez osoby posiadające wykształcenie medyczne bądź farmaceutyczne, naukowców oraz osoby znane publicznie lub takie, które sugerują posiadanie takiego wykształcenia. Ponadto reklama nie może zawierać treści sugerujących, że (Ustawa z dnia 6 września 2001):

- a) dopuszczalne jest uchylenie się od konsultacji z lekarzem lub zabiegu chirurgicznego,
- b) „osoba przyjmując produkt leczniczy poprawi swój stan zdrowia, a nie przyjmując nie pogorszy”,
- c) lek jest produktem spożywczym bądź kosmetycznym,
- d) „skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego wynika z jego naturalnego pochodzenia”.

Kolejną informacją, której reklama produktu leczniczego skierowana do publicznej wiadomości nie może uwzględniać, jest zapewnienie, że przyjmując dany lek nie wystąpi żadne działanie niepożądane, a efekt będzie taki sam bądź lepszy jak w wypadku zastosowania odmiennej metody leczenia lub innego leku. Promocja suplementów nie może obejmować formy wprowadzającej w błąd w kwestii zaleceń, zawierać niewłaściwych, niepokojących lub mylących określeń przedstawionych zmian chorobowych, obrażeń ludzkiego ciała lub działania produktu leczniczego na ludzkie ciało lub jego części (Ustawa z dnia 6 września 2001).

Na podstawie art. 56 u. p. f., reklamy produktów leczniczych zabrania się, gdy:

- a) Produkt nie został dopuszczony do obrotu na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej,
- b) „Został dopuszczony do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia”, innymi słowy produkt został sprowadzony spoza granic państwa, a użycie jego jest konieczne do ratowania zdrowia bądź życia pacjenta. Warunkiem jest informacja, że dany lek zgodnie z obowiązującym prawem został dopuszczony do sprzedaży
- c) w regionie, z którego został sprowadzony,
- d) Produkt zawiera informacje różniące się od zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

6. Literatura

- Jarosz M (2008) Suplementy diety a zdrowie – porady lekarzy i dietetyków. Wydawnictwo PZWL. Warszawa, 16-24.
- Kołtunowicz D, Serzysko B (2018) Ocena wiedzy stosowania leków OTC bez recepty wśród mieszkańców powiatu bełchatowskiego oraz personelu medycznego. DOI: <http://dx.doi.org/10.21784/IwP.2018.009>
- Kondrat M, Stefańczyk-Kaczmarzyk J, Gęsiak K (2012) Prawo suplementów diety. Wolters Kluwer Polska. Warszawa.
- Książczak K, Nieścior B (2018) Reklama suplementów diety – analiza prawna. Problemy Rolnictwa światowego tom 18 (XXXIII), zeszyt 1: 130–142.
- Mokrysz-Olszyńska A (2016) Reklama suplementów diety jako wyzwanie dla ustawodawcy i regulatora. Roczniki Administracji i Prawa nr XVI(2), s. 233-250.
- Stoś K, Wierzejska R, Siuba-Strzełińska M (2019) Suplementy diety – czy potrzebujesz? Instytut Żywności i Żywienia. Warszawa.
- Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2006 r. Nr 171, poz. 1225).
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (tekst jedn. Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.).
- Zimmermann A, Michalski B (2009) Kategorie dostępności produktów leczniczych. Farm Pol, 65(6): 453-457.

12. Metody otrzymywania liposomów jako nośników substancji aktywnych

Methods for the preparation of liposomes as carriers for active substances

Szkudlarek Agnieszka⁽¹⁾, Kokot Teresa⁽²⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: Prof. dr hab. n. med. Teresa Kokot

Szkudlarek Agnieszka: aszkudlarek@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: metody otrzymywania liposomów, pęcherzyki fosfolipidowe, nośniki substancji aktywnych

Streszczenie

Skuteczność liposomów jako systemów dostarczania substancji aktywnych do miejsc zmienionych chorobowo w organizmie człowieka sprawiła, że coraz więcej naukowców podejmuje badania nad nanocząsteczkami zbudowanymi z fosfolipidów. Potrzeba uzyskania liposomów o konkretnych parametrach, charakteryzujących się biokompatybilnością, biodegradowalnością i zmniejszoną toksycznością, spowodowała duży rozwój metod służących do ich otrzymywania. Każda metoda pozwala uzyskać liposomy o konkretnych rozmiarach, ilości warstw czy możliwej objętości zamykanego roztworu. Wybór danej metody uzależniony jest od potrzeb samego badacza, późniejszego przeznaczenia, dostępności sprzętu i wielkości prowadzenia procesu – na skalę przemysłową lub laboratoryjną, a także od pożądanej wielkości i warstwowości formowanych nanocząsteczek. Celem pracy jest scharakteryzowanie metod otrzymywania pęcherzyków fosfolipidowych jako nośników substancji aktywnych na podstawie przeglądu prac naukowych dotyczących opisywanych struktur.

1. Wstęp

Technologia liposomowa, polegająca na zastosowaniu liposomów w celu ulepszonego zamykania i transportu substancji aktywnych, cieszy się dużym zainteresowaniem już od lat 80-tych XX wieku. Wiele badań przeprowadzonych na liposomach udowodniło, że są to struktury stanowiące znakomity nośnik dla wielu substancji rozpuszczalnych w wodzie i rozpuszczalnikach niepolarnych. Modyfikacje prowadzące do zwiększenia stabilności układu liposom – substancja aktywna, stopnia inkorporacji substancji w liposomie oraz utrzymywania na danym poziomie aktywności terapeutycznej zamykanego preparatu to aspekty, które najbardziej interesują naukowców. Wybór metody prowadzącej do otrzymywania pęcherzyków fosfolipidowych uzależniony jest od potrzeb badacza, późniejszego przeznaczenia, dostępności sprzętu i wielkości prowadzenia procesu – na skalę przemysłową lub laboratoryjną, a także od wielkości i warstwowości formowanych liposomów. Główne metody służące do uzyskiwania liposomów opierają się na sonikacji, hydratacji suchego filmu lipidowego oraz na wykorzystaniu prasy Frencha. Do innych metod należą m.in. metoda kalibracji, polegająca na przeciskaniu zawiesiny liposomów przez pory o ściśle określonych rozmiarach czy dializa detergentowa.

Celem prezentowanej pracy jest scharakteryzowanie metod otrzymywania pęcherzyków liposomowych jako transporterów substancji aktywnych na podstawie przeglądu prac naukowych dotyczących opisywanych struktur.

2. Mechanizm powstawania liposomów

Liposomy zostały odkryte w latach 60-tych XX wieku przez brytyjskiego hematologa Alec D. Banghama. Są to małe pęcherzyki o sferycznym kształcie zbudowane z jednej lub kilku dwuwarstw fosfolipidowych o strukturze analogicznej do występującej w błonach biologicznych, oddzielonych od siebie przestrzeniami wodnymi (Zhong i Dai 2012; Kumar i in. 2012; Dua i in.

2012). Pomimo, iż właściwości liposomów są dobrze poznane, ich mechanizm powstawania nie jest do końca znany. W swojej pracy Lasic (Lasic 1988) podkreślił, iż w procedurze otrzymywania liposomów produktem przejściowym jest „dwuwarstwowy fosfolipidowy płatek” (ang. *bilayered phospholipid flake*, BPF). Struktura ta cechuje się wysokim napięciem występującym na krawędziach dwuwarstwy oraz małą trwałością. Dzięki energii zaginania płaskiej dwuwarstwy (ang. *bending energy*) oraz energii krawędzi (ang. *edge energy*) dochodzi do zamknięcia BPF i tym samym do utworzenia liposomu. Opierając się na teorii elastycznego zagięcia Helfrich'a, Lasic wyjaśnił, że dwuwarstwowe, symetryczne błony „preferują” strukturę „płaskiej kartki”, gdyż w takim układzie energia krzywizny równa jest zeru. Wynika stąd, iż zagięcie lipidowej dwuwarstwy i otrzymanie liposomów, struktur niestabilnych termodynamicznie, wymaga dostarczenia energii w procesie homogenizacji, sonikacji czy wytrząsania (Lasic 1988).

3. Metody mechaniczne otrzymywania liposomów

Wybór metody preparatyki liposomów zależy od sposobu wykorzystania otrzymanych pęcherzyków. W zależności od zastosowanej metody można uzyskać liposomy wielowarstwowe MLV (z ang. *multilamellar vesicles*) wielkości 200 nm-kilka mikronów lub jednowarstwowe duże LUV (z ang. *large unilamellar vesicles*) wielkości 100-400 nm oraz jednowarstwowe małe SUV (z ang. *small unilamellar vesicles*) wielkości 25-100 nm, które charakteryzują się różną efektywnością zamykania leków w przestrzeni wodnej oraz w dwuwarstwie. O wyborze techniki preparatyki decyduje hydrofilowość bądź hydrofobowość zamykanego w liposomie związku oraz koncentracja leku potrzebna do uzyskania odpowiedniego efektu terapeutycznego w miejscu docelowym (Kozubek 2004; Kumar i in. 2012). W Tab.1 zestawiono metody otrzymywania liposomów oraz rodzaje pęcherzyków fosfolipidowych, jakie powstają w wyniku zastosowanych procedur.

Tab.1. Przykłady metod otrzymywania liposomów.

METODA	RODZAJ LIPOSOMÓW
hydratacja suchego filmu lipidowego	MLV
cykliczne zamrażanie-rozmrażanie (FAT)	MLV
sonikacja – destrukcja falami ultradźwiękowymi	SUV
wstrzykiwanie roztworu etanolowego lub eterowego	MLV lub LUV/SUV
kalibracja przez filtry poliwęglanowe – ekstruzja (VET)	LUV, SUV
odparowywanie techniką faz odwróconych (REV)	LUV
zastosowanie prasy Frencha	SUV
dializa detergentowa	LUV

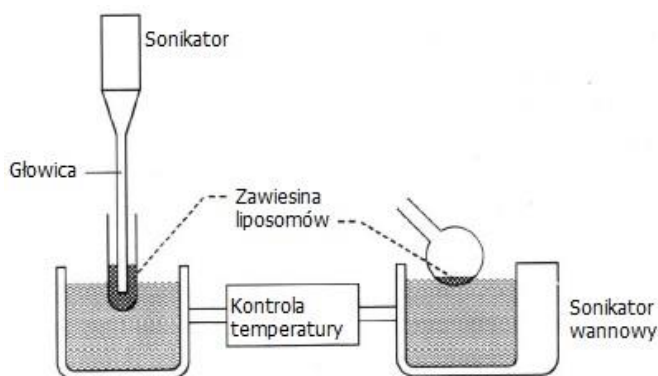
3.1 Hydratacja suchego filmu lipidowego

Najczęściej stosowaną i najprostszą metodą uzyskiwania liposomów na skalę laboratoryjną jest metoda hydratacji suchego filmu lipidowego, tzw. metoda Banghama. W metodzie tej, w pierwszej kolejności rozpuszcza się lipidy w rozpuszczalniku organicznym, który następnie zostaje całkowicie odparowany na wyparce rotacyjnej lub w strumieniu azotu. Powstały cienki film lipidowy, który pozostał na kolbie ulega procesowi hydratacji pod wpływem wprowadzanej fazy wodnej. Następnie poprzez mieszanie, wirowanie lub wytrząsanie lipidy odrywają się od ścianek naczynia, zamykając w swoim wnętrzu mikrokropelki danej substancji. Dzięki takim zabiegom otrzymuje się pęcherzyki MLV, które mają więcej niż dziesięć warstw (Sandström i in. 2005). Zaletą tej metody jest możliwość enkapsulacji w liposomach różnorodnych substancji, jednak objętość zamykanego solutu nie jest duża.

Metoda Banghama stosowana jest w przypadkach, gdy nie są nakładane ograniczenia i preferencje dotyczące rozmiaru i ilości warstw w liposomach (Kozubek i in. 1996). Lek, przeznaczony do inkorporacji w liposomie zawiera się w fazie wodnej (dla leków hydrofilowych) lub w filmie lipidowym (dla substancji lipofilowych). Chociaż metoda hydratacji suchego filmu lipidowego jest metodą klasyczną i dość prostą, główną jej wadą jest stosunkowo niska wydajność enkapsulacji (5-10%) dla leków hydrofilowych. Co więcej, redukcja wielkości liposomów sprawia, że zmniejsza się także ilość możliwej do zamknięcia w nim substancji (Sharma i Sharma 1997). Wielkość liposomów, które można uzyskać tą metodą uzależniona jest od typu fosfolipidów wchodzących w skład błony liposomalnej, a także od intensywności wytrząsania i składu fazy wodnej, np. lipidy obdarzone ładunkiem tworzą liposomy z mniejszą ilością warstw oraz o mniejszych rozmiarach. Trudności w przeniesieniu na skalę półprodukcyjną i przemysłową uważane są za mankamenty tej metody (Wagner i Vorauer-Uhl 2011).

3.2 Sonikacja

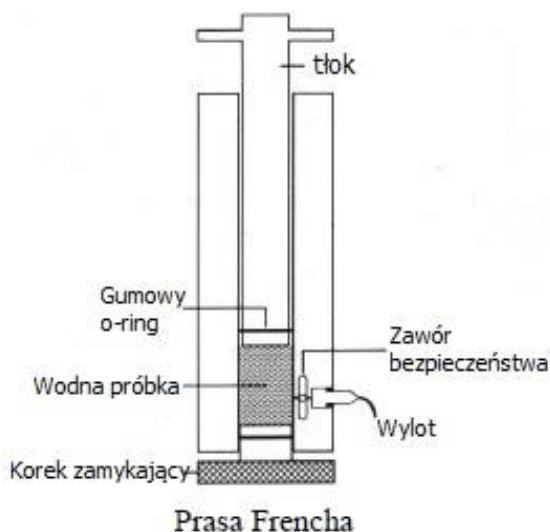
Metoda stosowana do preparacji w skali laboratoryjnej liposomów o wysokim stosunku powierzchni do objętości oraz wąskim zakresie wielkości – małych jednowarstwowych liposomów (SUV), o średnicy poniżej 50 nm (Walde i Ichikawa 2001). Polega na dezintegracji liposomów MLV z zastosowaniem ultradźwięków. Proces ten prowadzony jest w dezintegratorach wannowych lub zanurzeniowych (Rys.1). Wadą sonikatorów zanurzeniowych jest przedostawanie się do preparatu cząstek metalu oderwanych od jego końcówki. Dezintegratory wannowe nie sprawiają takich problemów, lecz niedogodnością związaną z zastosowaniem tych urządzeń jest konieczność użycia dużej mocy dla wydajności procesu (Kozubek 2004). Inną trudnością związaną z wykorzystaniem sonikacji jest prawdopodobna degradacja fosfolipidów oraz inkorporowanych w pęcherzyku roztworów.



Rys.1. Metoda sonikacji – działanie ultradźwiękami (Kozubek 2004).

3.3 Wykorzystanie prasy Frencha

Wykorzystanie prasy Frencha (Rys.2) jest inną metodą służącą do uzyskania liposomów o małych rozmiarach, która polega na rozbijaniu dużych pęcherzyków za pomocą sił ścinających. Zawiesina przeciskana jest przez bardzo mały otworek, z użyciem dodatkowo wysokich ciśnień sięgających do 200 bar i temperatury 4 °C utrzymywanej przez termostat. Dalej, w komorze mieszającej następuje kolizja liposomów oraz ich mechaniczne rozrywanie. Modyfikacja tej metody mająca zastosowanie w skali produkcyjnej polega na wykorzystaniu wysokociśnieniowych homogenizatorów oraz aparatów do mikrofluidyzacji. Dzięki wysokiemu ciśnieniu pierwotnie powstają małe liposomy, które poprzez duże napięcie błony mogą ulegać fuzji tworząc liposomy SUV. Zaletami tej metody jest jej prostota oraz szybkość wykonania, wymaga ona jednak bardzo delikatnego traktowania używanego materiału. Pęcherzyki, które powstają z zastosowaniem tej metody są jednak nieco większe od tych uzyskanych za pomocą sonikacji. Wadą tej metody są małe objętości uzyskiwanych roztworów oraz fakt, iż temperatura musi być utrzymywana cały czas na stałym poziomie (Kozubek 2004; Kozubek i in. 1996; Wagner i Vorauer-Uhl 2011).



Rys.2. Prasa Frencha – urządzenie stosowane do otrzymania małych liposomów z użyciem sił ścinających (Kozubek 2004).

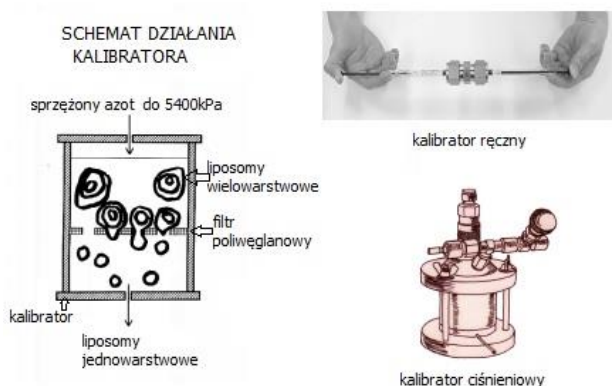
3.4 Kalibracja przez filtry poliwęglanowe – ekstruzja (VET)

Konieczność wprowadzenia metody kalibracji pęcherzyków fosfolipidowych przez filtry poliwęglanowe VET (ang. *Vesicles by Extrusion Technique*), która po raz pierwszy zaprezentowana została przez Olsons i wsp. (Olson i in. 1979) wynikała z dużych rozmiarów liposomów i krótkiego czasu półtrwania w organizmie po podaniu preparatu leczniczego. Metoda ta, zwana ekstruzją, jest sposobem laboratoryjnej kalibracji zawiesiny liposomów. Zasada jej działania polega na przetłaczaniu pęcherzyków fosfolipidowych przez błony poliwęglanowe, które mają ściśle określoną wielkość porów, co pozwala na uzyskanie homogennych liposomów o pożądanych wielkościach (powstanie liposomów SUV lub LUV, o zdefiniowanej średnicy). W metodzie ekstruzji, oprócz kalibratorów ciśnieniowych, stosuje się ręczne ekstrudery, które opierają się na zasadzie działania pompy hydraulicznej (Rys.3) (Kozubek 2004). Pozwalają na kontrolę temperatury podczas procesu kalibracji, która powinna być wyższa niż temperatura przejścia fazowego (T_{pf}) lipidów, które budują otoczkę liposomową (Kozubek 2004; Düzgüneş i Gregoriadis 2005; Müller i in. 2003; Wagner i Vorauer-Uhl 2011). Metoda VET stosowana do kalibracji liposomów wykazuje wysoką powtarzalność, co ma szczególnie ważną rolę w ich biomedycznych zastosowaniach (Wagner i Vorauer-Uhl 2011). Zaletą stosowania metody VET jest m.in. wyeliminowanie konieczności stosowania detergentów czy rozpuszczalników organicznych, które trudno usunąć z gotowego już produktu.

Poddanie zawiesiny pęcherzyków lipidowych kilkukrotnym cyklowi zamrażania i rozmrażania powyżej T_{pf} prowadzi do wysokiej efektywności zamykania w ich wnętrzu substancji – powstanie liposomów VET-FAT. Z kolei liposomy FAT-VET uzyskuje się podczas poddania zawiesiny w pierwszej kolejności cyklicznemu zamrażaniu i rozmrażaniu, a następnie kalibracji przez filtry (Walde i Ichikawa 2001; Kozubek 2004).

4. Metody otrzymania liposomów z użyciem rozpuszczalników organicznych

W prezentowanych metodach, filmy lipidowe rozpuszczane są w rozpuszczalnikach organicznych, a w kolejnym etapie wprowadzane do roztworu wodnego, dzięki czemu następuje formowanie liposomów. Mechanizm powstawania liposomów zależy w dużej mierze od stopnia mieszania się wody i rozpuszczalnika organicznego (Müller i in. 2003; Wagner i Vorauer-Uhl 2011). Metodę iniekcji rozpuszczalnika organicznego po raz pierwszy wykorzystano w latach 70-tych XX wieku jako metodę zastępczą do uzyskania liposomów SUV bez potrzeby stosowania ultradźwięków.



Rys.3. Schemat działania kalibratora, kalibrator ciśnieniowy oraz ręczny (Kozubek 2004).

4.1 Wstrzykiwanie roztworu etanolowego lub eterowego

Pierwsze doświadczenia dotyczące metody etanolowej prowadzone były przez Batzri'ego i Korn'a (Batzri i Korn 1973), którzy zastosowali małe stężenie lipidów w etanolu, uzyskując bardzo małe cząsteczki i tym samym słaby stopień inkorporacji substancji biologicznej w pęcherzykach. Metoda etanolowa polega na bardzo szybkim wstrzykiwaniu strzykawką z cienką igłą etanolowego roztworu lipidów do fazy wodnej. Dzięki temu uzyskuje się duże wielowarstwowe liposomy (MLV). Duża heterogeniczność powstałych pęcherzyków, trudność w usunięciu resztek etanolu oraz konieczność stosowania związków, które wykazują trwałość w alkoholu to główne minusy metody etanolowej (Kozubek 2004; Kozubek i in. 1996). Do zalet metody wymienić należy wysoki stopień inkorporacji związków lipofilnych, przedłużona trwałość otrzymanych liposomów, a także łatwość w przystosowaniu metody do preparacji liposomów na skalę przemysłową (Kozubek i in. 1996; Wagner i Vorauer-Uhl 2011; Stano i in. 2004). Z kolei metoda wstrzykiwania eteru polega na początkowym rozpuszczeniu lipidów w eterze dietylowym, a następnie powolnym wstrzyknięciu ich do roztworu wodnego. Roztwór wodny należy ogrzać do temperatury rzędu 55-56 °C pod zmniejszonym ciśnieniem. W panujących warunkach eter, który ma temperaturę wrzenia równą 35 °C ulega odparowaniu, co prowadzi do uformowania jednowarstwowych pęcherzyków SUV. Konieczność stosowania substancji leczniczych, wykazujących trwałość w temperaturze ok. 65 °C, niejednorodność powstałych liposomów to podstawowe minusy tej metody (Kozubek 2004; Riaz 1996; Turánek i in. 2003).

4.2 Metoda „proliposom-liposom”

Metoda „proliposom-liposom” charakteryzuje się znacznie większą skutecznością enkapsulacji substancji leczniczych, od innych metod wykorzystujących rozpuszczalniki organiczne. Polega na rozcieńczaniu fazą wodną roztworu lipidów w roztworze etanolowo-wodnym, czyli tzw. „proliposomów”. W mieszaninie etanolu, lipidów i wody wyróżnić można trzy formy w jakich występują lipidy: uformowane dwuwarstwy lipidowe, lipidy rozpuszczone w wodnym roztworze etanolu oraz liposomy. Podczas zwiększania objętości fazy wodnej następuje zwiększanie liczby liposomów w mieszaninie. Turánek i wsp. (Turánek i in. 1997) stworzyli zestaw służący do preparacji liposomów MLV metodą „proliposom-liposom”. Zestaw ten zawiera układ dozujący odpowiednio fazę wodną i fazę proliposomów oraz termostatowaną komorę z mieszadłem. Metoda ta znalazła zastosowanie w otrzymywaniu liposomów zarówno w skali laboratoryjnej, jak i przemysłowej (Turánek i in. 2003).

4.3 Metoda odparowywania techniką faz odwróconych (REV)

Metoda odparowywania techniką faz odwróconych (REV) opracowana w roku 1978 przez Szoka i Papahadjopoulos (Szoka i Papahadjopoulos 1978), polega na wprowadzeniu wodnego roztworu enkapsulowanej substancji do roztworu fosfolipidów w rozpuszczalniku organicznym (eter

dietylowy lub izopropylowy). Skutkiem tego jest powstanie miceli odwróconych, a otrzymany układ można zaliczyć do emulsji typu W/O (woda w oleju). W następnym etapie rozpuszczalnik organiczny poddawany jest odparowaniu na wyparce próżniowej. Do pozostałości wprowadza się fazę wodną, co powoduje, że mikrokropelki pokrywają się drugą warstwą fosfolipidów i całość przekształca się w pęcherzyki liposomowe. Najwyższy stopień enkapsulacji substancji leczniczych oraz powstawanie bardzo dużych liposomów, także na skalę przemysłową to główne zalety opisanej metody. Ze względu na obecność w preparacie pozostałości rozpuszczalników, teoretyczną możliwość denaturacji białek oraz zerwania nici DNA w materiale, który ma być transportowany, metoda REV ma ograniczone spektrum zastosowania, szczególnie do celów biomedycznych (Kozubek i in. 1996; Wagner i Vorauer-Uhl 2011; Riaz 1996).

5. Metody otrzymywania liposomów z zastosowaniem detergentów

Przykładami najczęściej stosowanych detergentów służących do otrzymania liposomów są *n*-alkilooligooksyetylenopochodne, *n*-alkilosacharydy i sole kwasów żółciowych (sole sodowe kwasu cholowego). Mają one zdolność do tworzenia laminarnych miceli mieszanych z fosfolipidami, powyżej stężenia odpowiadającego krytycznemu stężeniu micelarnemu (ang. *critical micelle concentration*, CMC). CMC jest stężeniem detergentu w danym roztworze, gdzie formy zagregowane, czyli związane w micelach są w równowadze z wolnymi cząsteczkami tego surfaktantu. W następstwie zmniejszania stężenia wolnych cząsteczek surfaktantu, dochodzi do przechodzenia cząsteczek detergentów z miceli mieszanych do ośrodka dyspergującego, w wyniku czego następuje fuzja i zwiększanie miceli laminarnych. Gdy nastąpi przekroczenie danej krytycznej wielkości miceli, napięcia które zostały utworzone indukują formowanie i zaokrąglanie pęcherzyków liposomalnych. Kształt oraz wielkość uzyskanych liposomów jest uzależniony od stosunku stężenia detergentu do stężenia wyjściowego lipidów, rodzaju i stężenia stosowanego detergentu, rodzaju lipidów, szybkości usuwania detergentu z roztworu i warunków temperaturowych procesu. Optymalizacja wyżej wymienionych parametrów pozwala na uzyskanie liposomów o pożądanej wielkości (Müller i in. 2003; Wagner i Vorauer-Uhl 2011). Surfaktant usuwany jest z roztworu despergującego metodą chromatografii żelowej, poprzez rozcieńczenie, na drodze dializy z użyciem filtrów membranowych lub włókien kapilarnych oraz w skutek adsorpcji na hydrofobowej żywicy (Wagner i Vorauer-Uhl 2011).

6. Metoda FAT - modyfikacje objętości zamykanej fazy wodnej

Metoda FAT (ang. *Frozen and Thawed*) wykorzystuje zjawisko destrukcji dwuwarstwy lipidowej pod wpływem szybkiego zamrażania liposomów oraz jej wtórne tworzenie pod wpływem ich rozmrażania. Zamrażanie następuje poprzez umieszczenie zawiesiny liposomów w naczyniu zawierającym mieszaninę oziębiającą (stały dwutlenek węgla – suchy lód, ciekły azot z acetonem lub etanolem) do czasu całkowitego zamrożenia. Natomiast rozmrażanie odbywa się dzięki umieszczeniu zawiesiny w łaźni wodnej, gdzie panuje temperatura ok. 60 °C. Po zastosowaniu od kilku do kilkunastu razy opisanej procedury możliwe jest ujrzenie gołym okiem zmniejszenia stopnia mętności zawiesiny liposomów (Kozubek 2004). Opisana metoda pozwala nie tylko na zwiększenie objętości zamykanej fazy wodnej, ale także na zredukowanie liczby warstw, a dodatkowo w sprzyjających warunkach, na uzyskanie liposomów jednowarstwowych.

7. Podsumowanie

Do tej pory udało się zastosować wiele metod służących otrzymaniu liposomów. Każda z nich pozwala uzyskać liposomy o konkretnych rozmiarach, ilości warstw czy możliwej objętości zamykanego roztworu. Wybór danej metody uzależniony jest od dostępności sprzętu, wymagań samego badacza, pożądanej wielkości i warstwowości nanocząsteczek. Ciągły rozwój technik liposomowych dostarcza coraz to nowych informacji w zakresie pozyskiwania pęcherzyków fosfolipidowych. Powstałe już charakterystyczne liposomy mają zastosowanie w różnorodnych gałęziach przemysłu, głównie w przemyśle farmaceutycznym, kosmetycznym, spożywczym a także

medycynie. W medycynie znalazły zastosowanie jako transportery różnych substancji aktywnych m.in. w schorzeniach zapalnych wywołanych bakteriami, wirusami lub nowotworem.

8. Literatura

- Batzri S, Korn ED (1973) Single bilayer liposomes prepared without sonication. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 298: 1015–1019.
- Dua JS, Rana AC, Bhandari AK (2012) Liposome: methods of preparation and applications. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research* 3: 14–20.
- Düzgüneş N, Gregoriadis G (2005) Introduction: The origins of liposomes: Alec Bangham at Babraham. *Methods Enzymol. Academic Press* 391: 1–3.
- Kozubek A, Sikorski AF, Szopa J (1996) Molekularna organizacja komórki II. Lipidy, liposomy i błony biologiczne. Wyd.2.popr. Wrocław: Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego 90–101.
- Kozubek A (2004) Wstęp do technologii liposomowej. Wrocław: Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego.
- Kumar KPS, Bhowmik D, Deb L (2012) Recent trends in liposomes used as novel drug delivery system. *The Pharma Innovation* 3: 29–38.
- Lasic DD (1988) The mechanism of vesicle formation. *Biochem J* 256: 1–1.
- Müller RH, Hildebrand GE, Jachowicz R, Kubis AA, Klawe J, Bröker M (2003) Technologia nowoczesnych postaci leków. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Olson F, Hunt CA, Szoka FC et al. (1979) Preparation of liposomes of defined size distribution by extrusion through polycarbonate membranes. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 557: 9–23.
- Riaz M (1996) Liposomes preparation methods. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 19: 65–77.
- Sandström MC, Icenstein LM, Mayer LD et al. (2005) Effects of lipid segregation and lysolipid dissociation on drug release from thermosensitive liposomes. *Journal of Controlled Release* 107: 131–142.
- Sharma A, Sharma US (1997) Liposomes in drug delivery: progress and limitations. *International Journal of Pharmaceutics* 154: 123–140.
- Stano P, Bufali S, Pisano C, Bucci F, Barbarino M, Santaniello M et al. (2004) Novel camptothecin analogue (gimatecan)-containing liposomes prepared by the ethanol injection method. *J Liposome Res* 14: 87–109.
- Szoka FJ, Papahadjopoulos D (1978) Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous space and high capture by reversephase evaporation. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 4194–4198.
- Turánek J, Záluská D, Neca J (1997) Linkup of a fast protein liquid chromatography system with a stirred thermostated cell for sterile preparation of liposomes by the proliposome-liposome method: application to encapsulation of antibiotics, synthetic peptide immunomodulators and a photosensitizer. *Anal Biochem* 249: 131–139.
- Turánek J, Kasná A, Záluská D et al. (2003) Preparation of sterile liposomes by proliposome-liposome method. *Methods Enzymol* 367: 111–125.
- Wagner A, Vorauer-Uhl K (2011) Liposome technology for industrial purposes. *J Drug Deliv* 2011: 1–9.
- Walde P, Ichikawa S (2001) Enzymes inside lipid vesicles: preparation, reactivity and applications. *Biomolecular Engineering* 18: 143–177.
- Zhong J, Dai LC (2012) Targeting liposomal nanomedicine to cancer therapy. *Technology in Cancer Research and Treatment* 11: 475–481.

13. Bakteriofagi w leczeniu zakażeń antybiotykoopornymi szczepami bakterii

Bacteriophages in the treatment of infections with antibiotic-resistant bacterial strains

Aleksandra Wichrowska, Joanna Banasiewicz

Katedra Biochemii i Mikrobiologii Instytutu Biologii, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Opiekun naukowy: dr hab. Tomasz Stępkowski

Wichrowska Aleksandra: aleksawicher@gmail.com

Słowa kluczowe: antybiotyki, infekcje bakteryjne, zastosowanie fagów

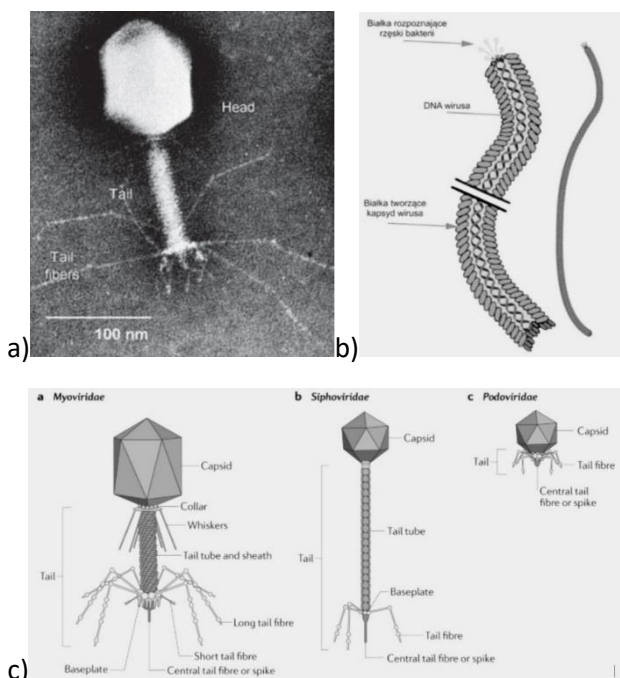
Streszczenie

Antybiotyki przez pewien czas wydawały się nam oczywistym preparatem, który zakończył problem infekcji bakteryjnych. Znalazły one szerokie zastosowanie od medycyny po przemysł spożywczy. Zaczęły być nadużywane, stosowane profilaktycznie. W wyniku tego ich obecność w środowisku stale rosła. Takie trudne warunki stały się czynnikiem pobudzającym ewolucję bakterii w kierunku wytworzenia mechanizmów oporności na te preparaty. We współczesnej medycynie pojawił się więc na nowo problem zakażeń bakteryjnych. Ilość znanych nam substancji o działaniu antybiotycznym jest ograniczona, powstała więc potrzeba otwarcia się na nowe kierunki w terapii infekcji szczepami antybiotykoopornych bakterii. Odpowiedzią na tą potrzebę może być terapia fagowa, która była już wykorzystywana przed pojawieniem się antybiotyków. Opiera się ona na użyciu preparatów zawierających bakteriofagi (fagi), czyli wirusy mające zdolność infekowania bakterii i doprowadzania do ich lizy. Organizmy te występują w środowisku o wiele liczniej od bakterii i są naturalnym czynnikiem limitującym ich liczebność. Fagi nie mogą replikować poza organizmem bakterii i charakteryzują się dużą specyficznością. Dzięki posiadanym przez nie cechom mogą być wykorzystane w sytuacjach, kiedy antybiotykoterapia nie przynosi efektów, a może w przyszłości terapia fagowa będzie w stanie całkowicie zastąpić znaną nam formę leczenia infekcji bakteryjnych. Niniejsza praca porusza kwestie zalet oraz obaw, jakie są z tą formą terapii związane.

1. Wstęp

Bakteriofagi to niezwykle liczne i różnorodne wirusy, dla których gospodarzami są komórki bakteryjne (Labrie i in. 2010). Składają się z kapsydu w postaci główki, którą buduje zazwyczaj kilka rodzajów białek oraz ogonka. Ogonek faga jest strukturą odpowiedzialną za rozpoznanie komórki bakteryjnej oraz przekazanie do niej swojego materiału genetycznego (Schlegel i in. 2003). Jest to możliwe dzięki jego specyficznemu budowie. Materiał genetyczny w postaci DNA lub rzadziej RNA otoczony jest białkami strukturalnymi tworzącymi kurczliwą, helikalną pochewkę (Weinbauer 2004). Wirus ten rozpoznaje komórki bakteryjne dzięki wbudowanym w płytkę podstawową, znajdującą się na końcu ogonka, białkom. Wśród nich znajdują się enzymy rozkładające ścianę komórkową bakterii oraz białka, które rozpoznają receptory znajdujące się na jej powierzchni oraz mają zdolność do trwałego wiązania się z nimi. Białka te tworzą sześć struktur przypominających „nóżki” (Rys. 1a i 1b). Struktury te jednak nie dają fagom możliwości czynnego ruchu. Cały proces związania faga z komórką bakteryjną jest kwestią przypadku, a jego prawdopodobieństwo wzrasta wraz ze wzrostem ich liczby. Komórka bakteryjna w cyklu litycznym zaczyna, na podstawie informacji przekazanych w postaci materiału genetycznego, wytwarzać fagi potomne, a jej ściana komórkowa w wyniku działania enzymów litycznych ulega rozpadowi. Ten rodzaj bakteriofagów doprowadza komórkę bakterii do śmierci. Oprócz fagów litycznych wyróżniamy również lizogeniczne. W wyniku infekcji nimi nie dochodzi do zniszczenia komórki bakteryjnej, a więc nie następuje śmierć bakterii (Schlegel i in. 2003). Przekazując kwas nukleinowy do wnętrza bakterii, wchodzą one w rodzaj symbiozy z komórką bakteryjną, dając jej odporność na ponowne zakażenie tym samym rodzajem faga (Cisek i in. 2017). Fagi infekują tylko bakterie oraz *Archaea*, nie posiadają natomiast zdolności do infekowania i namnażania się w komórkach eukariotycznych. Wśród fagów wyróżnia się 13 rodzin,

różniących się morfologią i rodzajem materiału genetycznego. Najwięcej gatunków należy do trzech rodzin: *Siphoviridae*, *Myoviridae* i *Podoviridae* (Rys. 1c), posiadają one materiał genetyczny w formie dwuniciowego DNA.



Rys. 1. a) Obraz bakteriofaga widziany pod mikroskopem elektronowym (Chemate i in. 2015). b) Helikalna struktura pozwalająca na infekcję komórki bakteryjnej przez bakteriofag (Gibała i in. 2018). c) Różnice morfologiczne pomiędzy trzema najliczniejszymi rodzinami bakteriofagów (Nobrega i in. 2018).

Z bakteriofagami mamy styczność przez całe nasze życie. Zasadniają one bowiem praktycznie każde środowisko. Fagi możemy znaleźć na pożywieniu, zasiedlają skórę naszych dłoni oraz jelita. Znajdują się wszędzie tam, gdzie bakterie, które są ich docelowym gospodarzem. Jednak fagi są o wiele liczniejsze i mniejsze od komórek bakteryjnych. Oprócz szerokiego pola występowania wirusy te charakteryzują się również wysoką specyficznością (Szermer-Olearnik i in. 2014). Dany szczep bakteriofagów jest zdolny tylko do infekcji konkretnego szczepu bądź kilku szczepów bakterii w zależności od posiadanych przez nie receptorów. Bakteriofagi są naturalnym czynnikiem, który ma regulować liczebność organizmów bakteryjnych. Dzięki ich obecności namnażanie się bakterii jest kontrolowane i nie dochodzi do sytuacji, gdzie tylko jeden szczep dominuje całe środowisko. Jednak nie jest to jedyna rola jaką spełniają te organizmy. Są one również czynnikiem, który warunkuje ewolucję bakterii. Mogą one przekazywać swojemu gospodarzowi materiał genetyczny (który nabyły wcześniej w wyniku błędnego pobrania kawałka materiału genetycznego od innej bakterii) i w ten sposób wpłynąć na przekazanie im określonych, nowych cech. Również tych dla nas niekorzystnych takich jak antybiotykooporność oraz toksykogeneza.

2. Opis zagadnienia i przegląd literatury

2.1 Początki terapii z użyciem bakteriofagów

Bakteriofagi, albo po prostu fagi i ich bakterjobjęcze zdolności, w terapii infekcji bakteryjnych zaczęły być stosowane już na przełomie XIX i XX wieku. Miało to miejsce jeszcze przed rozpoczęciem stosowania w tym celu antybiotykoterapii. W celu terapeutycznym po raz

pierwszy zostały użyte w leczeniu czerwonki u dzieci przez Félixą d'Hérelle (Kalinowski i in. 1923) w 1919 roku (Gibała i in. 2018). Wtedy to zostały po raz pierwszy wyizolowane i możliwe było ich użycie jako preparatu leczniczego. Nadał on również tym wirusom znaną nam do dziś nazwę *bacteriophages*, czyli „pożeracze bakterii” nawiązującą do ich zdolności infekowania bakterii i doprowadzania do ich śmierci. Od czasu wyizolowania fagów pojawiła się możliwość użycia ich w terapii zakażeń wywołanych przez bakterie. Jednak z uwagi na o wiele mniejsze możliwości identyfikacji szczepu wywołującego zakażenie niż mamy obecnie oraz wysoką specyficzność, która je charakteryzuje, bakteriofagi zostały wyparte przez pojawienie się w połowie lat 30' sulfonamidów, a następnie w latach 40' antybiotyków (Gibała i in. 2018). Zastosowanie terapii opartej na tych substancjach było o wiele prostsze niż kontynuowanie terapii fagowej. Badania nad terapią fagową zostały praktycznie zaprzestane, były kontynuowane tylko w Związku Radzieckim i Europie Wschodniej (Abedon i in. 2011). W Tbilisi w 1923 r. powstał przy współpracy dwóch wybitnych mikrobiologów, wcześniej wspomnianego już Félixą d'Hérelle oraz Georga Eliava, pierwszy Instytut Bakteriofagów, Mikrobiologii i Wirusologii. Funkcjonuje on do dziś (Kutter i in 1997).

2.2 Aktualne możliwości leczenia infekcji bakteryjnych z użyciem bakteriofagów

Współczesna medycyna od pewnego czasu zaczęła borykać się z narastającym problemem bakterii wykazujących oporność na antybiotyki. W wyniku czego coraz częściej spotykamy się z infekcjami, na które większość, a czasem nawet wszystkie poznane nam substancje o działaniu antybiotycznym nie działają. Sytuacja ta zagraża zdrowiu, a nawet życiu pacjentów, którzy ulegną zakażeniu takimi szczepami bakterii. Powstała ona w wyniku wielu lat nadużywania antybiotyków, zarówno w przemyśle (np. dodawanie ich do pasz dla zwierząt hodowlanych), jak i w medycynie (używanie antybiotyków bez większych wskazań, np. przy infekcjach wywołanych przez wirusy). Antybiotyki stały się powszechne w środowisku, dostały się one do gleb i wód. Bakterie w wyniku częstej ekspozycji na to niekorzystne dla nich otoczenie ewoluowały w kierunku oporności na te substancje. W zaistniałej sytuacji pojawiła się więc potrzeba znalezienia nowych antybiotyków bądź innych form terapii infekcji wywołanych przez bakterie. Przykładem takiej terapii może być użycie bakteriofagów (Lu i in. 2011). Leczenie nimi nie jest jeszcze zatwierdzone w większości krajów, z powodu konieczności przeprowadzenia szeregu badań i wyeliminowania zagrożeń płynących z tej formy terapii. Nie jest jednak niemożliwe to, aby nawet w tych krajach skorzystać z terapii fagowej, kiedy zajdzie taka konieczność. Można z niej korzystać jedynie w formie eksperymentalnej i tylko w momencie, kiedy wszystkie inne metody leczenia zostaną już wykorzystane. Taka sytuacja może mieć miejsce w przypadku zakażeń bakteriami, które nabyły oporność na antybiotyki, kiedy leczenie antybiotykami jest nieskuteczne, bądź w sytuacji, w której pacjent jest uczulony na dostępne antybiotyki. Leczenie takie można podjąć tylko w ośrodkach specjalizujących się w terapii fagowej. Jeden z nich znajduje się we Wrocławiu i jest to Oddziału Fagoterapii Polskiej Akademii Nauk, który posiada wieloletnie doświadczenie w takiej terapii. W celach terapeutycznych używane są jedynie fagi lityczne, ponieważ zależy nam na zniszczeniu komórki bakteryjnej, a tylko ten typ fagów jest w stanie do niego doprowadzić. Preparaty fagowe charakteryzują się większą specyficznością w porównaniu z antybiotykami, gdyż jeden rodzaj bakteriofaga jest zwykle w stanie infekować zaledwie jeden bądź kilka szczepów bakterii. Ma to swoje dobre, jak i złe strony. Preparat taki możemy zastosować tylko i wyłącznie w sytuacji, w której rozpoznaliśmy, jaki szczep bakterii wywołał infekcję. Przy obecnym rozwinięciu diagnostyki laboratoryjnej nie stanowi to zwykle większego problemu, jednak wymaga dodatkowych kosztów oraz czasu. Musimy wtedy wybrać odpowiedni preparat fagowy, który zadziała na rozpoznany szczep bakterii. Ten proces nosi nazwę typowania fagowego (Doublé i in. 1998). Pozytywnym aspektem tej cechy bakteriofagów jest to, że nie wpływają one na naturalną florę bakteryjną człowieka. Po zastosowaniu ich nie występuje obniżenie odporności, jakie obserwujemy przy zastosowaniu antybiotykoterapii oraz nie powstają powikłania w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych (Żelechowska i in. 2016). Kolejną zaletą stosowania preparatów fagowych jest to, że z uwagi na powszechność występowania tych wirusów, są one bezpieczne dla organizmu człowieka. Bakteriofagi występują wszędzie tam, gdzie bakterie, więc spotykamy się z nimi na co dzień, od początku naszego życia. Podanie preparatu zawierającego fagi nie będzie nowością dla układu immunologicznego, który jest w stanie skutecznie się ich

pozbywać, szczególnie kiedy wszystkie komórki bakteryjne zostaną zniszczone, a namnażanie się fagów zostanie zahamowane. Intensywność oraz szybkość odpowiedzi immunologicznej organizmu jest zależna od tego, czy kiedyś spotkał się on już z tym konkretnym typem bakteriofaga (Dabrowska i in. 2005). Jeśli taka sytuacja miała miejsce, możliwe jest powstanie komplikacji w postaci zbyt szybkiego pozbycia się preparatu z krwioobiegu pacjenta, a w wyniku tego utrudnienie terapii. Możliwość zbyt szybkiej niż potrzebna do skutecznej terapii odpowiedzi układu immunologicznego, rodzi potrzebę modyfikacji genetycznej fagów tak, aby nie były one zbyt szybko usuwane z organizmu pacjenta. Jedną z większych zalet jakie posiadają preparaty fagowe jest to, że w większości przypadków wystarczy zaledwie jedna dawka takiego preparatu. Po dostaniu się do miejsca infekcji obserwuje się gwałtowny wzrost liczby fagów, w wyniku namnażania się ich w komórkach bakteryjnych. Zdolność szybkiego ewolucyjnego dostosowywania się do środowiska, jaką posiadają bakterie, powoduje, że mogą one również nabyć oporność na konkretny szczep fagów. W sytuacji tej, tak samo jak w przypadku oporności na antybiotyki, musimy sięgnąć po inny preparat, inny rodzaj antybiotyku, a w przypadku fagów, szczep o podobnej swoistości różniący się jednak materiałem genetycznym bądź rodzajem receptora bakteryjnego, z jakim się wiążą. Jednak i tu preparaty fagowe zyskują przewagę nad antybiotykami, gdyż liczba ich szczepów zdecydowanie przewyższa ilość poznanych przez nas antybiotyków. Fagi, podobnie jak bakterie, posiadają również zdolność do mutacji. Ponadto, aby zmniejszyć ryzyko niepowodzenia terapii fagowej, mogą być stosowane koktajle fagowe, które zawierają fagi wiążące się do różnych receptorów bakteryjnych. Pozyskanie nowych preparatów fagowych nie wydaje się być jednak problemem, ponieważ liczbę tych organizmów na powierzchni Ziemi szacuje się na ok 10^{31} (Ashelford, i in. 2000). Występują w miejscach zasiedlanych przez specyficzne dla nich szczepy bakterii. Szczególnie licznie zasiedlają wody Gangesu, których to bakteriobójcze właściwości zostały odkryte już w 1896 roku przez brytyjskiego bakteriologa Ernsta Hankina. Podczas dotychczasowych badań prowadzonych nad terapią fagową nie zaobserwowano większych skutków ubocznych. Czasem po zastosowaniu preparatu pojawia się jedynie podwyższona temperatura oraz pogorszone samopoczucie w wyniku uwolnienia endotoksyn podczas lizy komórek bakteryjnych (Międzybrodzki i in. 2006).

2.3 Analiza badań nad preparatami fagowymi

Badania nad skutecznością preparatów zawierających bakteriofagi w dużej mierze przeprowadza się na zwierzętach. Pozwalają one na zaobserwowanie efektów zastosowanej terapii *in vivo* bez niepotrzebnego narażania ludzi. Takie badania są szczególnie ważne w zgłębieniu działania preparatów fagowych ze względu na ich specyfikę. W badaniach *in vitro* nie mamy możliwości obserwacji pełnego spektrum działania preparatu, gdyż jako samo powielający się układ, zachowuje się on zupełnie inaczej w warunkach *in vivo*. W badaniach przeprowadzonych na myszach (Tanji i in. 2005) wykazano pozytywny wpływ terapii fagowej przy takich szczepach bakteryjnych jak: *Escherichia coli* O157:H7, *VRE Enterococcus faecium*, MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* oporny na imipenem. Takie badania wykazały również skuteczność leczenia koktajlem fagowym salmonellozy. Badania na myszach pozwoliły stwierdzić, że enzymy lityczne, które posiadają bakteriofagi, są skuteczne przy zwalczaniu niektórych serotypów pneumokoków. Badania z udziałem ludzi przeprowadzane są w ramach terapii eksperymentalnej przy infekcjach szczepami bakterii opornych na antybiotyki i wyniki tych badań również wskazują na wysoką skuteczność preparatów fagowych. W takich badaniach możemy np. wyróżnić działanie fagów lizujących na bakterię z gatunku *Klebsiella pneumoniae*, która u noworodka z objawami posocznicy doprowadziła do ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Po zastosowaniu terapii, płyn mózgowo-rdzeniowy nie zawierał już drobnoustrojów (Strój i in. 1999). Jak widać w przedstawionych badaniach terapia bakteriofagami przynosi pozytywne efekty na wielu szczepach, które uzyskały oporność na antybiotyki. Jednak niesie ona za sobą wiele obaw. W wyniku jednoczesnej lizy wielu bakterii mogą uwolnić się z nich szkodliwe endotoksyny, co może doprowadzić do efektów ubocznych (Gryko i in. 2010), takich jak niedokrwienie lub niedotlenienie organów. Zastosowanie preparatów zawierających fagi przenoszące geny warunkujące np. antybiotykooporność może doprowadzić do powstania nowych alarmowych szczepów bakterii. Aby wyeliminować zagrożenie takich sytuacji w przyszłości,

należy przeprowadzić dokładne badania nad szczepami fagów. Te problemy może rozwiązać np. użycie w preparatach leczniczych jedynie fragmentów bakteriofagów.

3. Dyskusja i wnioski

Prezentowana praca stanowi przegląd literaturowy i ma ona na celu przybliżyć temat jakim jest zastosowanie bakteriofagów w leczeniu zakażeń bakteryjnych. Preparat fagowy nie jest zatwierdzony jako preparat farmaceutyczny i musi jeszcze spełnić szereg wymagań, takich jak poprawa stabilności oraz uzyskanie czystych preparatów. Jednak już teraz używany jest w przemyśle i może być dodawany do niektórych produktów, w celu ochrony przed bakteriami i zachowania odpowiedniej jakości. Preparaty te mogą być wykorzystywane również jako forma leczenia eksperymentalnego w zakażeniach bakteryjnych. Bakteriofagi w wielu aspektach wypadają korzystniej niż antybiotyki. Mogą być one wykorzystywane przy leczeniu infekcji bakteriami opornymi na antybiotyki, a ich wpływ na organizm wydaje się być znacznie korzystniejszy niż w przypadku antybiotyków. Największym minusem tej terapii wydaje się być potrzeba stosowania konkretnych szczepów fagów do konkretnych szczepów bakterii wywołujących zakażenie. W celu zniwelowania tego problemu tworzone są mieszaniki fagów litycznych w stosunku do kilku rodzajów bakterii. Oprócz tego w ośrodkach badających preparaty fagowe tworzone są biblioteki fagów. W skład takiej kolekcji znajdującej się w Instytucie Immunologii we Wrocławiu, wchodzi ponad 500 wirulentnych fagów różnego pochodzenia. Zakładając poszerzanie się takiego rodzaju zbiorów na Świecie, możemy założyć, że dobór odpowiedniego preparatu fagowego niedługo nie będzie stanowił większego problemu. Aktualnie w instytutach specjalizujących się w terapii fagowej przedmiotem badań są głównie bakterie odporne na działanie antybiotyków, a leczone są infekcje np. takie jak: infekcje dróg moczowych, przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego u mężczyzn, infekcje pochwy, protezy stawów, zapalenie kości i szpiku, infekcje ran, owrzodzenia kończyn dolnych, zapalenie zatok, infekcje ucha zewnętrznego i wewnętrznego, infekcje skóry, infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych. Preparaty zawierające bakteriofagi jednak budzą nadal wiele wątpliwości i aby zaczęły być wykorzystywane powszechnie w leczeniu zakażeń bakteryjnych, muszą spełnić odpowiednie warunki. Jako że są czynnikiem warunkującym również ewolucję bakterii, ich nieodpowiednie zastosowanie mogłoby spowodować nabycie przez bakterie o wiele groźniejszych w skutkach cech niż wcześniej przez nie posiadane.

4. Literatura

- Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG i in. (2011) Phage treatment of human infections. *Bacterio-phage* 1: 66-85.
- Ashelford KE, Norris SJ, Fry JC i in. (2000) Seasonal Population Dynamics and In-teractions of Competing Bacteriophages and Their Host in the Rhizosphere. *Applied and Environmental Microbiology* 66: 4193-4199.
- Chemate SZ, Wahid AA, Inamdar N (2015) Phage Therapy: Emergence of a Novel Therapy to Control Bacterial Pathogens. *Pharm Biotech & Microbio*. Issue 2. ISSN 2278-4098.
- Cisek AA, Dąbrowska I, Gregorczyk KP i in. (2017) Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Curr. Microbiol.* 74: 277-283.
- Dabrowska K, Switala-Jelen K, Opolski A i in. (2005) Bacteriophage penetration in vertebrates. *J Appl Microbiol* 98: 7-13.
- Doublíé S, Ellenberger T (1998) The mechanism of action of T7 DNA polymerase. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 8: 704-712.
- Gibała A, Szaleniec J, Szaleniec M (2018) Bakteriofagi – dobroczynne wirusy. *Wszechświat*, t. 119: nr 7–9.
- Gryko R, Parasian S, Mizak L (2010) Bakteriofagi i fagoterapia. *Medycyna Wet.*, 66 (4).
- Kalinowski W, Czyż J (1923) Sprawozdanie z epidemii czerwonki w roku 1922. *Lek. Wojsk.* 4: 286-2.
- Kutter E (1997) Phage therapy: bacteriophages as antibiotics.

- Labrie SJ, Samson JE, Moineau S (2010) Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiol.*, 8: 317–327.
- Lu TK, Koeris MS (2011) The next generation of bacteriophage therapy. *Curr. Opin. Microbiol.*, 14: 524–31.
- Międzybrodzki R, Borysowski J, Fortuna W i in. (2006) Terapia fagowa jako alternatywa w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie antybiotykooporne. *Kardiochirurg. Tora-kochir. Pol.* 3: 201-205.
- Nobrega FL, Vlot M, de Jonge PA et al. (2018) Targeting mechanisms of tailed bacteriophages. *Nat Rev Microbiol* 16: 760–773.
- Schlegel HG (2003) Wirusy bakteryjne (bakteriofagi). In *Mikrobiologia ogólna*, 2 ed.; Wydawnictwo Nauko-we PWN: Warszawa, pp 181-200.
- Strój L, Weber-Dąbrowska B, Partyka K i in. (1999) Skuteczne zastosowanie bakteriofagoterapii w ropnym zapaleniu opon mózgowo- rdzeniowych u noworodka. *Neurol Neurochir Pol.*; 33: 693-698.
- Szermer-Olearnik B, Boratyński J, (2014) Bakteriofagi – nanocząstki o szerokich zastosowaniach. *CHEMIK*, 68 9: 761–765.
- Tanji Y, Shimada T, Fukudomi H i in. (2005) Therapeutic use of phage cocktail for controlling *Escherichia coli* O157:H7 in gastrointestinal tract of mice. *J Biosci Bioeng.* 100: 280-287.
- Weinbauer MG (2004) Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiology Reviews* 28: 127-181.
- Żelechowska P, Jagier J, Kozłowska E i in. (2016) Alternatywy dla antybiotykoterapii – peptydy przeciwdrobnoustrojowe i bakteriofagi. *Przegląd Lekarski* 73/5

14. Bezpieczeństwo szczepień przeciwko grypie w ciąży

Safety of anti-influenza vaccination during pregnancy

Magdalena Zawisłak, Marcin Zaniuk, Kaja Karakuła, Patryk Zimnicki, Marta Kozłowska

Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Marzena Samardakiewicz

Magdalena Zawisłak: magi.z.97@gmail.com

Streszczenie

Grypa, choć wydaje się niegroźna, tak naprawdę może być niezwykle niebezpieczna ze względu na jej, wszechobecność, zakaźność oraz zagrożenie poważnymi powikłaniami. Grypa jest związana poważnymi konsekwencjami, szczególnie w ciąży. Należą do nich: podwyższone ryzyko poronienia, martwego urodzenia, śmierci noworodków, przedwczesnych porodów oraz obniżonej wagi urodzeniowej. Szczepionka przeciwko grypie jest skutecznym sposobem profilaktyki zakażeń.

Według WHO, szczepionka przeciwko grypie jest zalecana kobietom w każdym trymestrze ciąży. Badania wykazują, że szczepienie przeciwko grypie w ciąży jest bezpieczne i nie powoduje komplikacji u płodu, ani matki. Co więcej, matczyne przeciwciała przechodzą przez łożysko i mogą chronić dziecko przed zakażeniem nawet do sześciu miesięcy,

Najczęstszym powodem odmowy szczepienia przez ciężarne kobiety są wahania oraz strach przed konsekwencjami dotyczącymi przebiegu ciąży. Ze względu na to, ważne jest podnoszenie świadomości społecznej na temat powikłań związanych z zachorowaniem na grypę w ciąży, które mogą być niebezpieczne zarówno dla matek, jak i dzieci. Skuteczna immunizacja społeczeństwa wymaga zwiększenia odsetka osób, które się szczepią i może przynieść pozytywne skutki, w postaci spadku odsetka niekorzystnych rozwiązań ciąży.

1. Wstęp

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną, wywoływaną przez wirusa grypy. Zakażenie następuje drogą kropelkową lub poprzez kontakt ze skażoną powierzchnią. Wirus dostaje się do nabłonka oddechowego, gdzie wyłęga się od 1 do 4 dni, natomiast objawy utrzymują się około tygodnia, o ile nie dojdzie do wystąpienia powikłań, stanowiących poważne zagrożenie dla zdrowia. Grypa powoduje zwykle samoograniczającą się chorobę z objawami w postaci bólów kostno-mięśniowych, naglej wysokiej gorączki, drżenia mięśni, dreszczy, kaszlu czy bólu gardła. Wirus grypy, z pozoru niegroźny, u części chorych może prowadzić do powstania poważnych powikłań, takich jak zapalenie płuc i oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, zaostrzenia istniejących chorób przewlekłych czy wystąpienia powikłań neurologicznych. W celu zapobiegania zachorowaniom na grypę powstały szczepionki, których głównym celem jest zabezpieczenie społeczeństwa przed jej powikłaniami oraz ochronę grup wysokiego ryzyka przed zachorowaniem (Maurici i in. 2016)

Pomimo tego, że szczepienia są jedną z najbezpieczniejszych procedur medycznych oraz skuteczną metodą profilaktyki, nadal budzą szereg kontrowersji. Łączy się to ze spadkiem zaufania do pracowników ochrony zdrowia, co prowadzi do wahań i niepokoju. Jedną z najbardziej rozpowszechnionych obaw, dotyczących szczepionek, jest strach przed ich powikłaniami, zwłaszcza podczas ciąży (Sweeney 2018).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) rekomenduje szczepienie przeciwko grypie w każdym trymestrze ciąży, ze względu na to, że kobiety w ciąży zaklasyfikowane zostały jako grupa szczególnie narażona na zachorowanie. Aby osiągnąć skuteczną immunizację populacji, niezbędną jest, aby społeczeństwo miało świadomość korzyści, wynikających ze szczepień oraz wierzyło, w ich skuteczność i kluczowe znaczenie dla zdrowia.

Badania wykazują, że kobiety w ciąży są w większości przypadków świadome zakaźności grypy, jednak tylko 34,6% wie o tym, że grypa podczas ciąży może wiązać się ze znacznie poważniejszymi konsekwencjami, niż u kobiet niebędących w ciąży. Tylko 5,8% kobiet wie, że

szczeplenie przeciwko grypie jest rekomendowane w ciąży, a jedynie 14,8% z nich wierzy, że szczeniowanie jest bezpieczne w trakcie ciąży (Maurici i in. 2016).

Regularne szczeniowanie jest istotne, ze wzgledu na fakt, że grypa jest znaczącą przyczyną powikłań oraz śmiertelności wśród społeczeństwa. Co więcej, profilaktyka grypy z zastosowaniem szczeniowań jest ekonomiczną oraz minimalnie inwazyjną metodą zapobiegania zakażeniom. Szczeniowanica przeciwko grypie jest również wyjątkową spośród szczeniowanek, ze wzgledu na fakt, że wymaga corocznego powtarzania dawki oraz zapewnia tylko okresową odporność. Wytworzenie odporności, czyli powstanie odpowiedniej ilości przeciwciał umożliwiających ochronę organizmu przed zakażeniem wirusem grypy, po podaniu szczeniowania trwa około 2-3 tygodni. Okres, przez który utrzymuje się powstała swoista odporność trwa od 6 do 12 miesięcy.

Szczeniowanie zapobiega przede wszystkim wystąpieniu poważnych powikłań, które może powodować grypa. Szczególnie niebezpieczne są dla kobiet w ciąży oraz ich nienarodzonych dzieci. Zakażenie wirusem grypy w trakcie ciąży jest przyczyną podwyższonego odsetka poronień, martwych urodzeń, śmierci noworodków, przedwczesnych porodów oraz zmniejszonej wagi urodzeniowej. Kobiety w ciąży są również grupą o podwyższonym ryzyku wystąpienia powikłań po przechorowaniu grypy, takich jak hospitalizacja oraz pobyty na oddziałach intensywnej terapii (Prospero i in. 2018). Kobiety w ciąży mają też większe prawdopodobieństwo rozwinięcia ciężkiego zapalenia płuc podczas infekcji wirusem grypy. Co więcej dane historyczne z poprzednich pandemii grypy (1918 i 1957) wskazują na zwiększony odsetek śmierci kobiet w ciąży oraz zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu lub martwego urodzenia (Elliott 2010).

Zwiększenie świadomości społecznej na temat bezpieczeństwa szczeniowanek oraz korzyści, związanych z regularnym szczeniowaniem jest istotne w kwestii osiągnięcia zadowalającego poziomu immunizacji społeczeństwa. Co więcej, zwiększenie liczby kobiet w ciąży poddających się szczeniowaniu przeciwko grypie może pomóc zredukować ilość powikłań pogrypowych zarówno wśród przyszłych matek, jak i ich dzieci.

2. Opis zagadnienia

Ciąża zaburza funkcjonowanie organizmu kobiety. Jedną z najważniejszych zmian, z punktu widzenia zdrowia matki, jest osłabienie działania układu odpornościowego (Cunningham i in. 2019). Kobiety ciężarne, ze wzgledu na obniżoną odporność, są szczególnie narażone na choroby infekcyjne i powikłania, które mogą dotyczyć ich, jak i ich nienarodzonych dzieci (Parsons 2020). Jedną z najczęstszych chorób, która może być przyczyną poważnych powikłań, oraz której można z łatwością uniknąć dzięki szczeniowaniu, jest grypa. Wydaje się, że ciężarne są najbardziej narażone na zakażenie wirusem grypy w III trymestrze ciąży (Meijer i in. 2015). Pomimo tego, że szczeniowania na grypę są zalecane ciężarnym już od wielu lat, nadal występuje wiele obaw, związanych z bezpieczeństwem szczeniowania na grypę w trakcie ciąży. Problem szczeniowań w trakcie ciąży, został jednak dokładnie zbadany, a wyniki badań sugerują, że szczeniowanie przeciwko grypie w ciąży jest bezpieczne oraz skuteczne (Cunningham i in. 2019).

Infekcje w trakcie trwania ciąży niosą za sobą wiele niekorzystnych powikłań, które mogą przybierać różną postać w zależności od okresu trwania ciąży, w którym dojdzie do zakażenia. Badacze zauważyli również związek między ciężkością infekcji wirusem grypy u ciężarnej, a ryzykiem wystąpienia patologicznego przebiegu ciąży (Meijer i in. 2015). Obecnie uważa się, że przeniknięcie wirusa przez łożysko do płodu jest sytuacją rzadką, lecz nie niemożliwą (Somerville i in. 2018). Z epidemiami grypy wiąże się zwiększone występowanie takich zjawisk jak samoistne poronienia, porody przedwczesne oraz śmierci noworodków (Somerville i in. 2018, Meijer i in. 2015). Dodatkowo, uważa się, że infekcja wirusem grypy w I trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wad wrodzonych płodu, takich jak wodogłowie, rozdwojenie wargi czy wady serca (Somerville 2018). Kolejnym argumentem przemawiającym za przeprowadzaniem szczeniowań wśród ciężarnych jest fakt, że wytworzone przeciwciała przekazywane są przez łożysko do płodu (Cunningham i in. 2019).

Obecnie nie ustalono, który trymestr ciąży jest najlepszym okresem do przeprowadzenia szczeniowania przeciwko grypie. Według American College of Obstetricians and Gynecologists szczeniowanie przeciwko grypie może być podane ciężarnej w każdym trymestrze (Cunningham i in.

2019). Ciężarnym podaje się szczepionkę inaktywowaną, w której nie występują cząsteczki wirusa, zdolne do zakażenia. Zawiera ona natomiast antygeny powierzchniowe drobnosutroju, które prowadzą do czynnego uodpornienia przeciwko grypie. Poznano wiele serotypów wirusa grypy, które co roku ulegają mutacji, co przyczynia się do powstawania nowych typów wirusa. Z tego względu każdego roku opracowywana jest nowa szczepionka przeciwko grypie. WHO rekomenduje stosowanie szczepionki trójwartentnej, zawierającej trzy rodzaje wirusa, które zżgodnie z predykcjami mają być najbardziej prawdopodobnymi czynnikami chorobotwórczymi w danym sezonie (Shah i in. 2019).

Za bezpieczeństwem szczepienia na grypę przemawia również to, że szczepionki przeciwko grypie charakteryzują się najmniejszym współczynnikiem występowania reakcji poszczeniennych. Do miejscowych odczynów poszczeniennych należą zaczerwienie, obrzęk i bolesność w miejscu wstrzyknięcia. U niewielkiego odsetka osób w odpowiedzi na szczepienie może dojść do niewielkiego wzrostu temperatury ciała oraz bólu mięśni stawów i głowy, które ustępują po kilku dniach.

3. Dyskusja

W prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Offuji i in. w sezonie grypowym 2013/2014 wzięło udział 10 330 kobiet w ciąży. Wśród nich było 6387 niezaszczepionych i 3943 zaszczepionych przeciwko grypie. Komplikacje związane z porodem zgłoszono w przypadku 641 (10%) niezaszczepionych kobiet oraz 356 (9%) zaszczepionych. Wyniki pokazały, że szczepienie w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie jest związane z wyższym ryzykiem niekorzystnego zakończenia porodu, podczas gdy szczepienie w trzecim trymestrze ciąży jest związane z niższym ryzykiem wystąpienia komplikacji (Ohfuij i in. 2020).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określiła kobiety w ciąży jako grupę o najwyższym priorytecie w programach szczepień przeciwko grypie. Badania wykazały, że umieralność związana z grypą może być wyższa w trakcie ciąży. Co więcej, podczas epidemii grypy H1N1 w 2009 roku została udokumentowana zwiększona śmiertelność zarówno matek, jak i płodów.

Badania wykazują, że atenuowana szczepionka przeciwko grypie (IIV) wywołuje immunizację u kobiet w ciąży, a wytwarzane przeciwciała przechodzą przez łożysko i gwarantują ochronę dziecka przed zachorowaniem aż do sześciu miesięcy po porodzie. Transfer przeciwciał jest najbardziej efektywny w trzecim trymestrze ciąży, jednak badania kliniczne przeprowadzone w Nepalu nie wykazały różnic w stosunku przeciwciał noworodka do przeciwciał matki, ani w matczynej serokonwersji w zależności od momentu podania szczepienia. Matczyne przeciwciała przekazane noworodkowi chronią przed potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem grypą w 30-63% przypadków.

Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko grypie jest dla społeczeństwa istotną kwestią. Znaczna ilość badań wykazuje, że szczepienie przeciwko grypie w ciąży jest bezpieczne zarówno dla matki, jak i dziecka. Nie wykazano też zwiększonego ryzyka komplikacji w przebiegu ciąży, takich jak pre-eclampsia czy zapalenie błon płodowych i łożyska, ani niekorzystnego wpływu na płód, włączając w to martwe urodzenia, przedterminowy poród czy ograniczenie wzrostu płodu (Sullivan i in. 2019).

Kobiety w ciąży są hospitalizowane w przebiegu grypy pięć razy częściej, ze względu na fizjologiczne oraz immunologiczne zmiany, które towarzyszą ciąży. Pomiedzy rokiem 2009 a 2012 jeden na jedenaście zgonów w ciąży był związany z zakażeniem wirusem grypy, co sprawia, że grypa jest istotnym problemem społecznym. Metaanaliza przeprowadzona przez Parsons wykazuje istnienie poważnych problemów związanych z wiedzą na temat grypy i związanych z nią powikłaniami wśród kobiet w ciąży. Pomimo uruchomienia w 2010 roku programu darmowych szczepień przeciwko grypie w Wielkiej Brytanii, odsetek społeczeństwa poddający się szczepieniom nadal nie jest optymalny. Działania podjęte w celu zwiększenia świadomości społeczeństwa na temat bezpieczeństwa szczepień nie wykazały istotnego wpływu na chęć poddawania się szczepieniom, ani odsetek zaszczepionych osób. Metaanaliza wykazała, że duża część przekonań na temat szczepień wynika z niepoprawnej wiedzy i może wpływać negatywnie na chęć szczepień. Najczęstszymi błędnymi przekonaniami są: przekonanie, że ciąża nie wpływa na ciężkość przechodzenia grypy,

grypa nie powoduje negatywnych konsekwencji ani u matki, ani nienarodzonego dziecka, szczepienie wiąże się z wprowadzeniem żywego wirusa do organizmu (Parsons i Atherton 2020).

W latach 2015-2016, podczas corocznego sezonu grypowego zostało przeprowadzone prospektywne badanie obserwacyjne, związane ze szczepieniami na grypę w ciąży. W pierwszej fazie badania położne z dziesięciu ośrodków zostały przeszkolone w udzielaniu informacji odnośnie szczepień przeciwko grypie oraz zbieraniu informacji. W badaniu brano pod uwagę dane socjodemograficzne oraz informacje związane z przebiegiem ciąży, a szczególnie takie zmienne jak: oddział opieki zdrowotnej, kraj pochodzenia, wiek, poprzednie ciąży, liczbę przeprowadzonych aborcji, liczbę poronień, obecny trymestr ciąży oraz miesiąc wizyty położnej, a także chęć poddania się szczepieniu przeciwko grypie.

Po wyselekcjonowaniu kobiet spełniających kryteria udziału w badaniu, rozpoczęto drugą fazę. Polegała na przeprowadzeniu wywiadu telefonicznego, podczas którego zbierano informacje odnośnie wiedzy na temat szczepień, źródła pozyskiwania informacji oraz powodu przyjęcia bądź odmówienia szczepienia przeciwko grypie.

Spośród 1017 kobiet, które wzięły udział w telefonicznej poradzie dotyczącej szczepienia przeciwko grypie, 77,4% wyraziło chęć przyjęcia szczepionki, a 61,6% z nich poddało się szczepieniu.

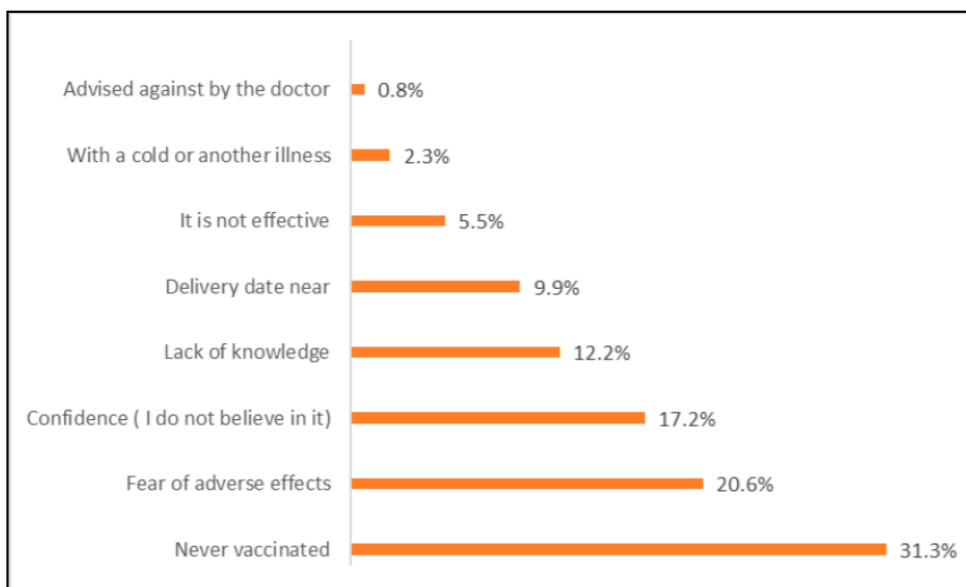
Co więcej, 67,2% kobiet, z którymi przeprowadzono wywiad telefoniczny było świadome zaleceń związanych ze szczepieniami i wskazało szpital oraz położną jako główne źródło informacji o szczepieniach.

	Vaccinated	Non-Vaccinated	Total	CI (95%)
Overall (n/%)	(421/61.6%)	(262/38.4%)	(683/100%)	
Have you Heard about the flu vaccine? *				
Yes	402 (64.2%)	224 (35.8%)	626 (91.7%)	(89.5–93.8)
No	19 (3.3%)	38 (66.7%)	57 (8.3%)	(1.1–15.4)
Where did you obtain information about the flu vaccine during your pregnancy?				
Family–Friends	50 (60.2%)	33 (39.8%)	83 (12.2%)	(5.1–19.2)
Internet *	27 (74.4%)	12 (25.6%)	39 (5.7%)	(0.0–12.9)
Private Office	42 (80.8%)	10 (19.2%)	52 (7.6%)	(0.4–14.8)
Hospital	9 (81.8%)	2 (18.2%)	11 (1.6%)	(0.0–9.0)
Health Center	15 (75.0%)	5 (25.0%)	20 (2.9%)	(0.0–10.2)
No information *	285 (61.0%)	182 (39.0%)	467 (68.4%)	(64.2–72.6)
Media (press, radio, TV)	18 (36.7%)	31 (63.3%)	49 (7.2%)	(0.0–14.4)
	Vaccinated	Non-Vaccinated	Total	CI (95%)
Has anyone recommended vaccination to you? *				
Yes	409 (64.9%)	221 (35.1%)	630 (92.2%)	(90.1–94.3)
No	12 (22.6%)	41 (77.4%)	53 (7.8%)	(0.5–15.0)
Family Doctor	31 (70.5%)	13 (29.5%)	44 (6.4%)	(0.0–13.6)
Midwife *	391 (64.7%)	213 (35.1%)	604 (88.4%)	(85.8–90.9)
Nurse	0 (0.0%)	1 (100%)	1 (0.1%)	(0.0–6.3)
Who Gynecologist	6 (75.0%)	2 (25.0%)	8 (1.2%)	(0.0–8.7)
Family/Friend	9 (42.9%)	12 (57.1%)	21 (3.1%)	(0.0–1.4)
No one *	12 (23.1%)	40 (76.9%)	52 (7.6%)	(0.3–14.8)

* Statistically significant differences between the vaccinated and non-vaccinated ($p < 0.05$).

Rys. 1. Rozkład procentowy odpowiedzi w telefonicznej ankiecie związanej z wiedzą na temat szczepień oraz głównymi źródłami pozyskiwania informacji (Rodriguez-Blanco i Tuells 2019).

Głównym powodem odmawiania szczepienia przeciwko grypie przez kobiety w ciąży był strach przed negatywnym wpływem na przebieg ciąży i poród oraz brak wcześniejszych szczepień przeciwko grypie. Powody te podała ponad połowa kobiet odmawiających szczepienia przeciwko grypie w ciąży (Rodriguez-Blanco i Tuells 2019).



Rys. 2. Powody odmowy przyjęcia szczepienia przeciwko grypie (Rodriguez-Blanco i Tuells 2019).

W latach 2016-2018 Singh M. i in. przeprowadzili badanie retrospektywne, które miało na celu ocenę szczepienia przeciwko grypie u kobiet w ciąży i noworodków do szóstego miesiąca życia. W badaniu wzięło udział 346 kobiet w ciąży, z czego 58 nie było zaszczepionych, a 228 było, z czego 117 przyjęło szczepionkę w pierwszym trymestrze. Podczas ciąży większość zaszczepionych kobiet nie wykazywała symptomów grypy (92%, wśród niezaszczepionych – 70,7%).

Podobne wyniki zauważono po porodzie, znaczna liczba dzieci zaszczepionych matek nie wykazywała objawów grypy (69,3%, w grupie niezaszczepionych matek – 25,9%). Dodatkowo, w grupie zaszczepionych kobiet zauważono mniej przedwczesnych porodów w porównaniu z grupą niezaszczepionych kobiet (odpowiednio 8,6% i 15,5%)

Badania wykazały, że szczepionka przeciwko grypie u kobiet w ciąży, niezależnie od trymestru, w którym została podana, chroni zarówno matkę, jak i dziecko do szóstego miesiąca życia przed zachorowaniem na grypę, nie powodując przy tym znaczących efektów ubocznych (Singh i in. 2019)..

4. Podsumowanie i wnioski

Kobiety w ciąży są grupą szczególnie narażoną na powikłania pogrypowe. Są również pięć razy częściej hospitalizowane w związku z powikłanym przebiegiem zakażenia, włączając w to ciężkie zapalenie płuc, co wynika z obniżenia ich odporności. W związku z tym, Światowa Organizacja Zdrowia rekomenduje szczepienie przeciwko grypie w każdym trymestrze ciąży oraz określa kobiety ciężarne, jako grupę o najwyższym priorytecie szczepień.

Pomimo tego większość kobiet ma obawy związane z bezpieczeństwem szczepienia przeciwko grypie w ciąży oraz nie ma odpowiedniej wiedzy na temat grypy i związanych z nią powikłań. Głównym powodem odmowy przyjęcia szczepionki jest strach przed negatywnym wpływem na przebieg ciąży i poród. Innymi powodami odmawiania szczepienia są: brak wiedzy o cięższym przebiegu grypy podczas ciąży, powikłaniach pogrypowych, przekonanie, że szczepionka przeciwko grypie jest szczepionką żywą, a nie atenuowaną oraz brak szczepień w przeszłości i przekonania o ich konieczności.

W opozycji do obaw kobiet w ciąży, wiele badań wykazało, że szczepienie przeciwko grypie jest skuteczne w każdym trymestrze ciąży oraz wywołuje skuteczną immunizację. Zaszczepione kobiety nie wykazują objawów grypopodobnych, podczas gdy u kobiet niezaszczepionych występują one częściej (odpowiednio 92% i 70,7%). Nie zwiększa ono ryzyka komplikacji, włączając w to pre-

eklampsję oraz zapalenie błon płodowych i łożyska, ani nie wpływa negatywnie na ciążę. Szczepienie przeciwko grypie nie zwiększa też ryzyka martwych i przedwczesnych urodzeń, ani zahamowania wzrostu płodu. Wyniki pokazały, że szczepienie w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie jest związane z wyższym ryzykiem niekorzystnego zakończenia porodu, podczas gdy szczepienie w trzecim trymestrze ciąży jest związane z niższym ryzykiem wystąpienia komplikacji. Badania wykazały, że umieralność związana z grypą może być wyższa w trakcie ciąży, co więcej, podczas epidemii grypy H1N1 w 2009 roku została udokumentowana zwiększona śmiertelność zarówno matek, jak i płodów.

Co więcej, szczepienie przeciwko grypie w każdym trymestrze ciąży prowadzi do serokonwersji i przechodzenia przeciwciał przez łożysko, co skutkuje ochroną noworodka przed zakażeniem aż do szczęściu miesiący po porodzie. Matczyne przeciwciała przekazane noworodkowi chronią przed potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem grypą w 30-63% przypadków. Zmniejsza to narażenie nowo narodzonego dziecka na hospitalizację i ciężki przebieg choroby, gdy układ immunologiczny nie jest jeszcze w pełni dojrzały.

Ponadto, u zaszczepionych kobiet rzadziej zgłaszano przedwczesne porody, niż wśród kobiet nieszczepionych, a samo szczepienie nie powoduje żadnych znaczących efektów ubocznych, niezależnie od trymestru, w którym zostało wykonane.

Badania wykazują, że kobiety w ciąży są w większości przypadków świadome zakaźności grypy, jednak tylko 34,6% wie o tym, że grypa podczas ciąży może wiązać się ze znacznie poważniejszymi konsekwencjami, niż u kobiet niebędących w ciąży. Tylko 5,8% kobiet wie, że szczepienie przeciwko grypie jest rekomendowane w ciąży, a jedynie 14,8% z nich wierzy, że szczepienie jest bezpieczne w trakcie ciąży. Ważne jest podnoszenie świadomości społecznej na temat powikłań związanych z zachorowaniem na grypę w ciąży, które mogą być niebezpieczne zarówno dla matek, jak i dzieci oraz edukacja na temat pozytywnego wpływu szczepień na zdrowie społeczeństwa.

Profilaktyka grypy z zastosowaniem szczepień jest ekonomiczną oraz minimalnie inwazyjną metodą zapobiegania zakażeniom. W dzisiejszych czasach szczepionki stały się kontrowersyjnym tematem, co łączy się ze spadkiem zaufania do pracowników ochrony zdrowia oraz prowadzi do wahań i niepokoju. Aby osiągnąć skuteczną immunizację populacji, niezbędne jest, aby społeczeństwo miało świadomość korzyści, wynikających ze szczepień oraz wierzyło, w ich skuteczność i kluczowe znaczenie dla zdrowia. Działania, mające na celu poprawę stanu wiedzy o szczepieniach, takie jak programy edukacyjne, powinny być wprowadzone w celu zmniejszenia ilości obaw, związanych ze szczepieniem, zwłaszcza wśród kobiet w ciąży. W krajach, gdzie szczepienia są płatne należy rozważyć finansowanie ich przez państwo, zwłaszcza dla kobiet ciężarnych, gdyż aspekt finansowy jest kolejnym z argumentów ograniczających liczbę szczepiącego się społeczeństwa.

5. Literatura

- Cunningham W i in. (2019) Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 13(5): 438–452.
- Dabrera G, Zhao H, Andrews N (2014) Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, *Surveill*. 19: 209-259.
- Elliott JE (2010) Pregnancy and Pandemic Flu. *Clinical Infectious Diseases* 50(5): 691–692, <https://doi.org/10.1086/650461>
- Fell D, Platt R, Lanes A (2015) Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review. *BJOG* 122: 17–26
- Maurici M i in. (2016) Knowledge and attitude of pregnant women toward flu vaccination: a cross-sectional survey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(19), 3147-3150
- Meijer WJ i in. (2015) Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 94(8): 797-819
- Munoz FM (2012) Safety of influenza vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 207: S33–S37

- Parsons J (2020) Atherton H How effective are digital interventions in increasing flu vaccination amongst pregnant women? A systematic review protocol. *Syst Rev* 9: 117
- Prospero E i in. (2018) Factors influencing refusing of flu vaccination among pregnant women in Italy: Healthcare workers' role; *Influenza and other respiratory viruses*; 13(2):201-207
- Rodríguez-Blanco N i Tuells J (2019). Knowledge and Attitudes about the Flu Vaccine among Pregnant Women in the Valencian Community (Spain). *Medicina*, 55(8): 467
- Satoko Ohfuji i in. (2020) Safety of influenza vaccination on adverse birth outcomes among pregnant women: A prospective cohort study in Japan. *International Journal of Infectious Diseases* 93: 68-76
- Shah NM i in. (2019) Pregnancy-related immune suppression leads to altered influenza vaccine recall responses. *Clinical Immunology* 208: 108-254
- Singh M i in. (2019). Influenza Vaccine - A viable Option to Protect Pregnant women and Infant from Seasonal Flu: a retrospective Hospital based study in India. *International Journal of Clinical Practice* 133-161.
- Somerville LK i in. (2018) The impact of influenza virus infection in pregnancy. *Future Microbiol* 13:263-274.
- Sullivan GS, Price OH, Regan AK (2019) Burden, effectiveness and safety of influenza vaccines in elderly, paediatric and pregnant populations. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy*; 7: 2515135519826481. Published online. doi: 10.1177/2515135519826481
- Sweeney JF (2018) The eroding trust between patients and physicians; *Medical Economics*

15. Nowe metody farmakoterapii COVID-19

Novel methods of COVID-19 pharmacotherapy

Magdalena Zawisłak, Kaja Karakuła, Marta Kozłowska, Marcin Zaniuk, Patryk Zimmnicki

Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Marzena Samardakiewicz

Magdalena Zawisłak: magi.z.97@gmail.com

Streszczenie

Pandemia nowego koronawirusa SARS-CoV-2 jest niewątpliwie wydarzeniem roku 2020. Wysoka zakaźność oraz niska śmiertelność przyczyniły się do rozprzestrzenienia choroby na całym świecie w bardzo szybkim tempie. Sytuacja ta stanowi wyzwanie ze względu na konieczność niesienia pomocy medycznej osobom zakażonym przy ograniczonej wiedzy na temat choroby oraz metod jej leczenia. Opracowanie skutecznego schematu terapii pacjentów zainfekowanych wirusem SARS-CoV-2 jest obecnie priorytetem. W przeciągu ostatnich kilku miesięcy pojawiało się wiele doniesień o skuteczności istniejących już substancji leczniczych w walce z COVID-19. Obiecujące efekty przynosiła terapia z zastosowaniem m.in.: hydroksychlorochiny, remdesiwiru, czy ritonaviru. Wraz ze zrozumieniem patogenezы choroby i uszkodzenia narządów wewnętrznych otworzyły się nowe możliwości terapeutyczne. Jednym z przełomów w zrozumieniu patomechanizmu działania wirusa SARS-CoV-2 było powiązanie objawów występujących u chorych z burzą cytokinową, która może prowadzić do rozwoju zespołu ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS). U podłoża tego zjawiska leży nadmierne i niekontrolowane uwalnianie prozapalnych cytokin przez komórki układu odpornościowego. Badania oceniające profil cytokin u pacjentów chorych na COVID-19 wykazują korelację między burzą cytokinową, a bezpośrednim uszkodzeniem płuc, niewydolnością wielonarządową i złym rokowaniem. Pojawiają się badania, mówiące o wprost proporcjonalnym związku podwyższonego poziomu IL-6 z ciężkością przebiegu choroby. Po zidentyfikowaniu IL-6, jako potencjalnego celu terapeutycznego rozpoczęto poszukiwanie substancji skutecznie neutralizującej IL-6 u pacjentów z COVID-19. W literaturze pojawiają się doniesienia o skutecznych próbach leczenia ciężkich postaci zakażeń przy pomocy tocilizumabu (TCZ), który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, selektywnie działającym na receptor interleukiny 6 (IL-6R). U pacjentów w ciężkim stanie podanie tocilizumabu doprowadziło do gwałtownego spadku parametrów zapalnych, poprawy w obrazie radiologicznym oraz spadku zapotrzebowania na zastosowanie wentylacji mechanicznej.

1. Wstęp

Od pojawienia się nowego koronawirusa (SARS-CoV-2) powodującego zespół ostrej niewydolności oddechowej w grudniu 2019 do momentu ogłoszenia przez World Health Organization (WHO) stanu pandemii minęło zaledwie kilka miesięcy. Wynika to z wysokiej zakaźności wirusa oraz niskiego współczynnika śmiertelności (Kadkhoda 2020). Wirus SARS-CoV-2 wykorzystuje ten sam receptor, co SARS-CoV [enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2)], a głównymi wrotami zakażenia są drogi oddechowe. Wirus może jednak może wnikać do organizmu również przez błony śluzowe np. gałek ocznych.

Główną drogą szerzenia się wirusa jest bezpośredni kontakt z aerozolem oddechowym osoby zakażonej, jednak wirus może przetrwać również poza organizmem chorego, na przedmiotach codziennego użytku. Cząsteczki wirusa obecne w wydzielinach z układu oddechowego osoby zakażonej infekują innych poprzez bezpośredni kontakt z błonami śluzowymi, przy czym okres inkubacji wynosi od 2 do 12 dni (mediana 5,1 dnia). Istotny dla szerzenia się pandemii jest fakt przenoszenia wirusa przez osoby przechodzące zakażenie bezobjawowo lub te, u których zakażenie dopiero się rozwija. Aktualne dane sugerują, że średnia liczba osób, które może zarazić osoba dotknięta chorobą [tj. współczynnik reprodukcji (R₀)] wynosi około 2,5–2,9 (Peng 2020).

Infekcja SARS-CoV-2 objawia się głównie objawami grypopodobnymi, takimi jak gorączka, kaszel i astenia, podobnie jak w przypadku innych koronawirusów. Przebieg COVID-19 może być zróżnicowany, od bezobjawowego zakażenia po ciężką niewydolność oddechową. W związku z objawami mogącymi przypominać przeziębienie lub grypę, odróżnienie COVID-19 powoduje pewne trudności. Oprócz objawów z układu oddechowego, zakażenie może przebiegać też z zajęciem przewodu pokarmowego, biegunką, nudnościami i wymiotami. W około 80–90% przypadków zakażenie przebiega łagodnie lub bezobjawowo. Dopiero w około 10% przypadków staje się ciężkie, z dusznością, hipoksemią i rozległym (> 50%) zajęciem miąższu płuc widocznym w badaniach obrazowych. Stan krytyczny rozwija się w około 5% przypadków i charakteryzuje się wystąpieniem ciężkiej niewydolności oddechowej, zapaleniem płuc, wstrząsem, niewydolnością wielonarządową i w najpoważniejszych przypadkach, śmiercią, która prawie zawsze jest spowodowana progresją do ARDS i niewydolnością wielonarządową (Wu i McGoogan 2020).

Śmiertelność jest zmienna i waha się od 2% do 5%. Różnice te wynikają przede wszystkim z niewystarczającej ilości danych dotyczących całościowej liczby zakażeń, niewystarczającej liczby testów diagnostycznych, zmienności wskaźników rozpowszechnienia infekcji oraz zmienności osobniczej pacjentów. Z tych samych przyczyn trudno ustalić, jaki odsetek osób dotkniętych chorobą wymaga hospitalizacji. Wśród hospitalizowanych około 10–20% jest przyjmowanych na oddział intensywnej terapii (OIT), 3–10% wymaga intubacji, a 2–5% umiera (Guan 2020). Aktualnie nie ma zarejestrowanych leków na chorobę COVID-19, a szczepionka nie jest jeszcze ogólnodostępna. Postępowanie terapeutyczne w przebiegu zakażenia polega głównie na leczeniu wspomagającym oraz leczeniu objawów i zapobieganiu niewydolności oddechowej.

2. Opis zagadnienia

Opracowanie skutecznego schematu leczenia pacjentów zainfekowanych wirusem SARS-COV-2 jest obecnie priorytetem. W przeciągu ostatnich 10-12 miesięcy pojawiało się wiele doniesień o skuteczności istniejących już substancji leczniczych w walce z COVID-19. Obiecujące efekty przynosiła terapia z zastosowaniem m.in.: hydroksychlorochiny, remdesiviru, czy ritonaviru (Esposito i in. 2020). Wraz ze zrozumieniem patogenezы choroby i uszkodzenia narządów wewnętrznych otworzyły się nowe możliwości terapeutyczne. Jednym z przełomów w zrozumieniu patomechanizmu działania wirusa SARS-COV-19 było powiązanie objawów występujących u chorych z burzą cytokinową.

Burzą cytokinową nazywamy patologiczną reakcję układu odpornościowego wywołaną zarówno przez choroby infekcyjne jak i nieinfekcyjne. U podłoża tego zjawiska leży nadmierne i niekontrolowane uwalnianie prozapalnych cytokin przez komórki układu odpornościowego. Cytokiny są to białka produkowane przez różnego rodzaju komórki, w tym krwinki białe, a ich zadaniem jest przekazywanie informacji pomiędzy komórkami z wykorzystaniem specyficznych dla siebie receptorów. Cytokiny możemy podzielić na kilka grup: interferony, interleukiny, chemokiny, czynniki wzrostu kolonii oraz czynniki martwicy nowotworu. Cytokiny mają wiele funkcji, co wynika z obecności różnych receptorów na powierzchni komórek docelowych. Zdarza się, że dwie różne cytokiny wywołują ten sam efekt (Tisoncik 2020). Sekrecja nadmiernej ilości cytokin prozapalnych, wywołana infekcją SARS-CoV-2, powoduje rozwój nadmiernej reakcji zapalnej. Znaczny wzrost poziomu cytokin prozapalnych skutkuje zwiększonym napływem komórek układu odpornościowego do miejsca infekcji. To nagromadzenie komórek skutkuje uszkodzeniem tkanek, które spowodowane jest destabilizacją komórek nabłonka, uszkodzeniem bariery krew-tkanka, uszkodzeniem kapilar oraz rozsianym uszkodzeniem pęcherzyków płucnych. Według literatury, u pacjentów chorych na Covid-19, może dochodzić do rozwoju zespołu ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS), którego prawdopodobną przyczyną jest zjawisko burzy cytokinowej wywołanej infekcją wirusową (Ragab i in. 2020).

U pacjentów zakażonych wirusem SARS-COV-2 stwierdzono znacznie podwyższony poziom interleukiny 6 (IL-6). W literaturze pojawiają się doniesienia o wprost proporcjonalnym związku podwyższonego poziomu IL-6 z ciężkością przebiegu choroby. Badania oceniające profil cytokin u pacjentów chorych na Covid-19 wykazują korelację między burzą cytokinową a bezpośrednim uszkodzeniem płuc, niewydolnością wielonarządową i złym rokowaniem (Ragab i

in. 2020). IL-6 jest cytokiną produkowaną przez neutrofile, monocyty i makrofagi, która jest związana z ostrą odpowiedzią zapalną oraz z rozwojem burzy cytokinowej (Cortegiani i in. 2020). W każdej z tych sytuacji odgrywa zasadniczą rolę. IL-6 charakteryzuje się wielokierunkowością swojego działania - może mieć działanie prozapalne jak i przeciwzapalne. Do przekazywania sygnału niezbędne jest połączenie się IL-6 ze swoistym receptorem: IL-6R. Receptor ten występuje w dwóch formach: postać związana z błoną komórkową - mIL-6R oraz postać rozpuszczalna - sIL-6R (Ragab i in. 2020). Ostatnim elementem w procesie przekazywania sygnału jest połączenie kompleksu cytokina-receptor z glikoproteiną gp130 (Zhang i in. 2020). Skutkiem powstania tego kompleksu jest pobudzenie transkrypcji genów, co spowodowane jest aktywacją kinazy JAK. Sygnał może być również przewodzony przy udziale szlaku MAPK/ERK w komórce docelowej. Do efektów działania IL-6 zaliczamy m.in.: promowanie proliferacji komórek, dojrzewanie komórek, nasilenie stresu oksydacyjnego i regulację odpowiedzi immunologicznej (Huang i in. 2020).

Po zidentyfikowaniu IL-6 jako potencjalnego celu terapeutycznego rozpoczęto poszukiwanie substancji skutecznie neutralizującej IL-6 u pacjentów z COVID-19. Obecnie na rynku dostępne są dwa preparaty skierowane przeciwko IL-6. Zaliczamy do nich Tocilizumab i Siltuximab. W trakcie badań klinicznych znajdują się inne substancje o podobnym działaniu. W literaturze pojawiają się doniesienia o skutecznych próbach leczenia ciężkich postaci zakażeń wirusem SARS-COV-19 przy pomocy Tocilizumabu (TCZ) (Ragab i in. 2020; Huang i in. 2020).

Tocilizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które selektywnie działa na receptor interleukiny 6 (IL-6R). Obecnie jest zarejestrowany do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (Guaraldi 2020). Niedawno tocilizumab stał się jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu zespołu uwalniania cytokin (CRS), będącego konsekwencją wspomnianej wcześniej burzy cytokinowej. Ponieważ część hospitalizowanych pacjentów z niewydolnością oddechową spowodowaną COVID-19 rozwija kliniczne i laboratoryjne cechy przypominające CRS (w tym wysoką gorączkę, intensywne zmęczenie i bóle mięśni oraz podwyższone wskaźniki zapalenia w surowicy białka C-reaktywnego, ferrytyny i IL-6) [17], wysunięto hipotezę, że szybkie zahamowanie tej reakcji przy użyciu tocilizumabu może być klinicznie skuteczne w leczeniu infekcji COVID-19 (Lan i in. 2020).

TCZ nie jest zarejestrowany do terapii Covid-19 i u pacjentów z tym schorzeniem podawany jest poza wskazaniami klinicznymi. Najczęściej pojawiającym się schematem dawkowania TCZ jest jednorazowe podanie 400 mg TCZ i.v. lub podawanie 8mg/kg (Kewan 2020).

Innym lekiem będącym proponowaną metodą leczenia zakażenia wirusem SARS CoV-2 jest remdesivir. Jest to analog adenozyiny, który działa poprzez ingerowanie w polimerazę RNA zależną od RNA (RdRp), skutkując przedwczesnym zakończeniem transkrypcji wirusowego RNA hamując tym samym proces replikacji wirusa (Jean 2020). Pierwotnie został opracowany do leczenia choroby wywołanej wirusem Ebola (Singh i in. 2020). Podczas badań klinicznych z zastosowaniem remdesiviru wykazano, że ma on szerokie spektrum działania in vitro wobec kilku koronawirusów, w tym SARS CoV-2. Z tego względu remdesivir został dopuszczony do stosowania w sytuacjach nadzwyczajnych u pacjentów zakażonych COVID-19 przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Należy jednak uwzględnić, że skuteczność in vitro lub w badaniach na zwierzętach nie dają możliwości przewidzenia rezultatów leczenia u ludzi (Davis i in. 2020).

3. Dyskusja

Tocilizumab postanowiono wykorzystać w leczeniu pacjentów w stanie ciężkim, przebywających w The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China. Pacjenci otrzymywali tocilizumab w połączeniu ze standardową terapią w okresie od 5 do 14 lutego 2020 roku. Pierwszego dnia zastosowanej terapii zauważono ustąpienie gorączki, a w ciągu kolejnych dni znaczące ustępowanie nasilenia pozostałych objawów. Po pięciu dniach terapii 75% pacjentów wykazywała znacznie mniejsze zapotrzebowanie na tlen, a jeden z pacjentów w ogóle nie potrzebował tlenoterapii. Wykazano również poprawę w obrazie płuc w tomografii komputerowej u 90% pacjentów. Leukopenia, występująca przed terapią u 85% pacjentów wróciła do normy w 52,6% przypadków. Piątego dnia terapii u 84,2% pacjentów znacząco spadła również wartość CRP.

Przedstawione wyniki sugerują, że terapia tocilizumabem znacznie poprawia stan pacjentów z ciężkim bądź krytycznym przebiegiem zakażenia COVID-19 (Lan i in. 2020).

W maju oraz kwietniu 2020 roku przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów z rozpoznaniem zakażenia COVID-19, u których występowały objawy hipoksji, podwyższone markery zapalne oraz zmiany w płucach. Każdy z pacjentów otrzymał pojedynczą dawkę tocilizumabu, w skojarzeniu z terapią azytromycyną, hydroksychlorochiną oraz glikokortykosteroidami.

W badaniu wzięło udział 55 pacjentów, z czego 28 otrzymało tocilizumab, a 23 - nie. W grupie badanej mediana czasu, po którym następowała poprawa kliniczna wynosiła 8 dni, podczas gdy w grupie kontrolnej - 13. Mediana czasu stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej wynosiła 7 dni dla pacjentów otrzymujących tocilizumab oraz 10 dni dla pacjentów, którzy go nie otrzymywali.

U pacjentów z ciężkim przebiegiem zakażenia COVID-19 stosowanie tocilizumabu wiązało się ze znacznie krótszym czasem wentylacji mechanicznej oraz szybszą poprawą kliniczną (Kewan 2020).

W badaniu przeprowadzonym we Włoszech, w którym udział wzięli pacjenci przyjęci do szpitali między 21 lutego, a 30 kwietnia 2020 roku, również wykazano pozytywne efekty terapii tocilizumabem. U pacjentów stosowano równolegle tocilizumab i standardową terapię, w skład której wchodzi tlenoterapia, azytromycyna, hydroksychlorochina, heparyna drobnocząsteczkowa oraz leki antyretrowirusowe.

W badaniu uwzględniono 544 pacjentów z ciężką postacią zakażenia COVID-19. Pacjenci, u których zastosowano terapię tocilizumabem rzadziej wymagali wentylacji mechanicznej. Terapia tocilizumabem wiązała się też z niższym ryzykiem śmierci i lepszym rokowaniem (Guaraldi 2020).

Badanie autorstwa Pan Luo i innych obejmowało 15 pacjentów zakażonych COVID-19, z czego 13 było w stanie ciężkim lub krytycznym. Część z nich otrzymywała tocilizumab w skojarzeniu z metyloprednizolonem. U wszystkich pacjentów podanie tocilizumabu spowodowało gwałtowny spadek CRP, a u dziesięciu pacjentów wykazano spadek poziomu IL-6 w surowicy. U pacjentów w stanie krytycznym rekomenduje się powtórzenie podania tocilizumabu.

Dane zebrane przez autorów badania wykazują korzystny wpływ tocilizumabu na stan kliniczny pacjentów zakażonych COVID-19 poprzez obniżenie parametrów zapalnych oraz hamowanie burzy cytokinowej (Luo 2020).

Znaczący spadek parametrów zapalnych po zastosowaniu tocilizumabu wykazano również w badaniu przeprowadzonym w Katarze. Badanie przeprowadzono z udziałem 25 pacjentów, których średnia wieku wynosiła 58 lat. U 44% pacjentów zauważono poprawę w obrazie radiologicznym już po jednym dniu od podania tocilizumabu, podczas gdy po 14 dniach było to już 68%. Przed podaniem tocilizumabu 84% pacjentów wymagało wentylacji mechanicznej, a po podaniu odsetek ten spadł do 60% siódmego dnia i 28% czternastego dnia.

U pacjentów w ciężkim stanie podanie tocilizumabu doprowadziło do gwałtownego spadku parametrów zapalnych, poprawy w obrazie radiologicznym oraz spadku zapotrzebowania na zastosowanie wentylacji mechanicznej (Rand 2020).

Grein wraz z współbadaczami przeprowadzili próbę na 53 pacjentach pochodzących z 9 krajów, którzy przez 10 dni otrzymywali remdesivir. U 68% pacjentów zaobserwowano poprawę, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 18 dni. U 15% pacjentów zaobserwowano pogorszenie, należy jednak uwzględnić włączenie do programu pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim (57% pod respiratorem) i krytycznym (8% pacjentów ECMO). Warto zauważyć, że u 100% pacjentów z łagodnym (nie otrzymujących dodatkowego tlenu lub o niskim przepływie tlenu) i 71% z umiarkowanym (otrzymujących uzupełniający tlen o wysokim przepływie) COVID-19 nastąpiła poprawa na początku badania.

Poprawę kliniczną została zdefiniowana jako wypisanie pacjenta ze szpitala, spadek ciężkości stanu klinicznego o minimum 2 punkty w stosunku do wartości początkowej na zmodyfikowanej 6-stopniowej skali porządkowej lub obie wyżej wymienione sytuacje. Zastosowana skala obejmuje następujące stopnie: 1. Pacjent nie hospitalizowany; 2. Pacjent hospitalizowany, niewymagający dodatkowego tlenu; 3. Pacjent hospitalizowany, wymagający dodatkowego tlenu; 4.

Pacjent hospitalizowany, wymagający donosowej terapii tlenem o wysokim przepływie, nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej lub obu; 5. Pacjent hospitalizowany, wymagający inwazyjnej wentylacji mechanicznej, ECMO lub obu; 6. śmierć.

Autorzy jednak zwrócili uwagę na możliwość podważenia wyniku ze względu na wielkość badania, krótki czas trwania badania, brak randomizacji oraz brak próby kontrolnej (Grein i in. 2020).

4. Podsumowanie i wnioski

Jednym z najważniejszych wyzwań w czasie epidemii COVID-19 jest znalezienie skutecznej metody zwalczania wywołującego ją czynnika, czyli wirusa SARS-CoV-2. Pomimo tego, że nie udało się jeszcze opracować leku, który działałby przyczynowo, unieszkodliwiając samego wirusa, zauważono pozytywne działanie leków, stosowanych do tej pory w innych jednostkach chorobowych.

Podane wyżej przykłady udowadniają skuteczność terapeutyczną tocilizumabu poprzez znaczne łagodzenie objawów klinicznych, skrócenie czasu wymagania wentylacji mechanicznej przez pacjenta oraz hamowanie pogarszania się stanu pacjenta z COVID-19. Stosowanie tego antagonisty IL-6 jest skutecznym sposobem w zwalczaniu infekcji wywołanej wirusem SARS-CoV-2, jednak odkrycia te wymagają dalszej walidacji w badaniach klinicznych tocilizumabu u pacjentów w COVID-19.

W przypadku remdesiwiru, wydaje się on mieć zastosowanie w niektórych przypadkach pacjentów w stanie ciężkim, jednak wymaga on przeprowadzenia kolejnych, metodologicznie poprawnych badań.

Niewątpliwie jednak leki, dotychczas stosowane w innych schorzeniach, mogą znaleźć zastosowanie również w terapii COVID-19. Odkrywanie kolejnych skutecznych sposobów walki z wirusem SARS-CoV-2 daje nadzieje na uratowanie licznych pacjentów, a także na szybsze zakończenie epidemii.

5. Literatura

- Cortegiani A i in. (2020) Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology* 27(1): 52-66
- Davis M i in. (2020) Remdesivir in Treatment of COVID-19: A Systematic Benefit–Risk Assessment. *Drug Safety* 43(7): 645-656.
- Esposito S, Noviello S, Pagliano P (2020) Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Le Infezioni in Medicina* 2: 198-211
- Grein J i in. (2020) Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 382:2327-2336.
- Guan WJ i in. (2020) China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 382(18): 1708-1720
- Guaraldi G (2020) Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2(8): 474-484
- Huang C i in. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 15;395(10223): 497-506.
- Jean S, Lee P, Hsueh P (2020) Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 53(3): 436-443.
- Gadkhoda K (2020) COVID-19: an Immunopathological View. *mSphere* 22;5(2): 320-344.
- Kewan T (2020) Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID–19: A retrospective cohort study. *Clinical Medicine* 24: 100-118
- Lan SH i in. (2020) Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.*56(3): 106-103.
- Liu B i in. (2020) Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 111: 102-152
- Luo P (2020) Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience; *Journal of medical virology* 92(7): 814-818.

- Peng PWH, Ho PL, Hota SS (2020) Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth.* 124(5): 497-501
- Ragab D i in. (2020) The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunology* 11: 1446.
- Rand A (2020) Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019; *Journal of medical virology* 92(10):2042-2049
- Singh A i in. (2020) Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 14(4): 641-648.
- Tisoncik JR i in. (2020) Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 76(1): 16–32.
- Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323(13): 1239-1242
- Zhang C i in. (2020) Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 55(5): 105-154.

16. Wybór metody histerektomii we współczesnej ginekologii operacyjnej – przegląd literatury

Choosing a method of hysterectomy in contemporary operative gynecology
- literature review

Ziemiński Rafał⁽¹⁾, Oleszczuk Rafał⁽²⁾, Kosińska Iga⁽²⁾, Dziewulska Magdalena⁽¹⁾,
Semczuk-Sikora Anna⁽¹⁾

⁽¹⁾ Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Położnictwa i Patologii Ciąży, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Anna Semczuk-Sikora

Rafał Ziemiński: rafal.zieminski@gmail.com

Słowa kluczowe: histerektomia, ginekologia operacyjna, wycięcie macicy

Streszczenie

Histerektomia, czyli operacyjne usunięcie macicy, to jedna z najczęstszych operacji wykonywanych przez ginekologów już od pierwszej połowy XIX wieku. Tak długie doświadczenie pozwoliło na wypracowanie nowych, udoskonalonych technik na przestrzeni lat. Obecnie wykonuje się histerektomię klasyczną (przezbrzuszną), laparoskopową i przezpochwową z ich wariantami. Każda z tych technik posiada zarówno korzyści, jak i wady jej stosowania. Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) oraz światowe towarzystwa naukowe zwracają uwagę na zbyt wysoki odsetek wykonywanych histerektomii klasycznych w stosunku do wszystkich operacji usunięcia macicy. Ekspertki zgodnie sugerują, że we wskazaniach pozaonkologicznych podczas kwalifikacji do operacji wybór metody powinien zaczynać się od najmniej inwazyjnej histerektomii przezpochwowej, a dopiero przy istniejących przeciwwskazaniach to tego typu zabiegu sięgać po metody bardziej inwazyjne. Według literatury jest to słuszny kierunek, ponieważ techniki mało inwazyjne są bardziej ekonomiczne, prostsze technicznie a ich wykonanie wiąże się z najniższym odsetkiem powikłań.

1. Wstęp

Histerektomia, czyli operacja polegająca na wycięciu macicy, to jeden z najczęstszych zabiegów wykonywanych w ginekologii operacyjnej. W Polsce według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) średnio 35 tysięcy kobiet rocznie jest poddawanych tej procedurze. Zabieg ten wykonywany jest od wielu lat zarówno z powodu nowotworów złośliwych, jak i z powodu innych, nienowotworowych patologii w obrębie żeńskich narządów płciowych. Tak wysoka częstość wykonywania tego zabiegu zarówno na świecie, jak i w Polsce, pozwoliła nie tylko na udoskonalenie pierwotnej techniki laparotomii, ale również doprowadziła do poszukiwania i udoskonalania przez specjalistów technik małoinwazyjnych i zwiększania ich bezpieczeństwa. Obecnie wyróżnić można histerektomię z dostępu brzuszego (AH - całkowitą TAH lub nadszyjkową SAH), laparoskopową (LH - całkowitą TLH lub nadszyjkową SLH), z dostępu pochwowego (TVH/VH) oraz laparoskopię przy użyciu specjalnego robota. Analizując światowe statystyki przedstawiające częstość wykonywania zabiegu histerektomii z dostępu brzuszego metodą klasyczną lub laparoskopową oraz z dostępu pochwowego zaobserwować można wzrost liczby wykonywanych LH z 3% w 2002 roku do 36% w 2012 roku w porównaniu do TAH 68% w 2002 do 39% w 2012 roku, oraz spadek wykonywanych TVH z 29% w 2002 do 25% w 2012 roku (Sandberg i in. 2017). Pomimo zaleceń, aby ginekolodzy wybierali techniki małoinwazyjne, w Polsce nadal najpopularniejszą metodą usunięcia macicy jest histerektomia przezbrzuszną (Stojko i in. 2020).

1.1 Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie technik zabiegów usunięcia macicy oraz wskazania i przeciwwskazania do ich wykonania.

1.2 Metoda

Dokonano przeglądu najnowszego piśmiennictwa w oparciu o bazy danych PubMed, Medline i UpToDate używając następujących słów kluczowych: histerektomia i wycięcie macicy.

2. Opis zagadnienia

2.1 Rys historyczny

Najstarsze wzmianki o próbach usuwania macicy z ciała cierpiącej kobiety zostały znalezione w greckich starożytnych manuskryptach, jednak nie ma dowodów, aby te operacje były faktycznie wykonywane. Pierwsze rzetelne opisy histerektomii pochodzą z XVI wieku, jednak były to operacje tragiczne w skutkach i kończące się zgonem pacjentek. Próby usunięcia macicy drogą pochwową podyktowane były desperackimi chęciami niesienia ulgi pacjentkom cierpiącym z powodu bólu lub obfitych krwawień wywołanych chorobami nowotworowymi lub innymi patologiami narządu płciowego. Prekursorem pierwszego w historii udanego usunięcia macicy był Konrad Langenbeck z Getyngi, który w roku 1813 z powodu raka szyjki macicy usunął pacjentce macicę drogą pochwową. Uczynił to jednak bez naruszenia ciągłości otrzewnej, pozostawiając w brzuchu nieusunięte dno macicy. W roku 1822 Johann Sauter z Baden również z powodu nowotworu szyjki macicy wykonał skutecznie całkowitą histerektomię przezpochwową. Jednak mimo pomyślnego przebiegu pooperacyjnego i prawidłowego zagojenia się rany kikuta pochwy, pacjentka zmarła cztery miesiące po operacji, prawdopodobnie wskutek progresji choroby nowotworowej. Pierwsze udane planowe wycięcie macicy drogą brzuszną wykonał z przyczyny nienowotworowej (obfite krwawienia wywołane mięśniakami macicy) w roku 1853 Gilman Kimball. Standardową technikę całkowitego brzusznego wycięcia macicy opracował i zastosował w roku 1878 Wilhelm Alexander Freund. Słynny w historii medycyny jest spór pomiędzy Ernestem Wertheimem i jego byłym nauczycielem, Friedrichem Schautą, dotyczący tego, która metoda leczenia raka szyjki i trzonu macicy jest skuteczniejsza – histerektomia przezpochwowa (nazwana później metodą Schauty-Amreicha), czy przezbrzuszną, z wycięciem przmacicz i węzłów chłonnych miednicznych (metoda Wertheima, udoskonalona przez Meigsa w roku 1944). Dopiero w 1988 Harry Reich po raz pierwszy skutecznie wyciął macicę drogą laparoskopową. (O'Dowd i in. 1994) Obecne rekomendacje światowych towarzystw naukowych zalecają, by przy utrzymaniu możliwie największej radykalności i skuteczności ograniczać inwazyjność zabiegów histerektomii i w miarę możliwości wybierać techniki małoinwazyjne (Stojko 2020).

2.2 Histerektomia – informacje podstawowe

Histerektomia jest zabiegiem operacyjnym którego celem jest usunięcie macicy. Zabieg ten wykonywany jest głównie z powodu łagodnych chorób ginekologicznych powodujących nieprawidłowe krwawienia z macicy czy zaburzeń statyki żeńskich narządów płciowych lub wskazań onkologicznych. Wyróżnić można trzy typy histerektomii- nadszyjkową (usunięty jest jedynie trzon macicy a pozostawiona szyjka macicy), całkowitą (usunięty jest zarówno trzon jak i szyjka macicy) oraz radykalną (usunięty jest trzon, szyjka macicy oraz sąsiednie tkanki). Można ją wykonać z dostępu brzusznego zarówno w sposób klasyczny- otwierając powłoki jamy brzusznej jak i laparoskopowo lub z dostępu pochwowego- bez otwierania brzucha. Bardzo ważnym zagadnieniem jest prawidłowe zakwalifikowanie pacjentki zarówno do właściwego typu, jak i drogi wykonania histerektomii, tak aby wybór przyniósł pacjentce jak najwięcej korzyści i przy maksymalnym ograniczeniu ryzyka (Aarts i in. 2015).

2.3 Wskazania do histerektomii

Histerektomię wykonuje się zarówno ze względu na przyczyny nieonkologiczne, jak i onkologiczne. Typowe wskazania do jej wykonania w przypadku łagodnych schorzeń narządu rodowego obejmują: mięśniaki macicy, niekontrolowane krwawienia z macicy, adenomiozę,

endometriozę czy zaburzenia statyki żeńskich narządów płciowych. Innymi, rzadszymi przyczynami usunięcia macicy są nietrzymanie moczu, infekcje, przewlekły ból miednicy lub uraz narządu rodno (Neis i in. 2016). Histerektomia może też być przeprowadzona z powodu masywnego, zagrażającego życiu krwotoku w położnictwie najczęściej spowodowanego nieprawidłowo zlokalizowanym i wrastającym w mięsień macicy łożyskiem, atonią- nieobkurczaniem się macicy po porodzie czy zmianami w mięśniu macicy spowodowanymi przedwczesnym odklejeniem się łożyska (macica Couvelairea).

Jednym z najczęstszych wskazań do histerektomii są mięśniaki macicy. Znaczna część kobiet z rozpoznanymi mięśniakami macicy doświadcza nieprawidłowych, obfitych i nieregularnych krwawień z dróg rodnych (30%) i silnych dolegliwości bólowych w obrębie brzucha (39%). Pacjentki z bezobjawowymi mięśniakami macicy nie wymagają leczenia, a jedynie systematycznej kontroli ginekologicznej w odstępach sześciomiesięcznych. W przypadku występowania nieprawidłowych krwawień z macicy początkowo diagnostyka powinna być ukierunkowana na wykluczenie zmian nowotworowych, w przypadku prawidłowego wyniku histopatologicznego rozpoczyna się terapię farmakologiczną, przy braku skuteczności po minimum 3 miesięcznym leczeniu kolejnym etapem jest zabieg małoinwazyjny ablacji endometrium a przy braku skuteczności przeprowadza się histerektomię (Stojko i in. 2020) (Neis i in. 2016). Wskazaniem do operacji mięśniaków macicy jest również nawrót choroby. Przy wyborze techniki chirurgicznej ważny jest rozmiar i objętość macicy - a nie liczba mięśniaków (Stojko i in. 2020).

Adenomioza, czyli występowanie błony śluzowej macicy w obrębie mięśnia macicy jest kolejną przyczyną wykonywanych zabiegów histerektomii. Początkowo jednak wybór leczenia powinien kierować się planami prokreacyjnymi pacjentki. W przypadku, gdy pacjentka planuje posiadać potomstwo, ginekolog powinien dążyć do złagodzenia objawów choroby. Kiedy metody nieinwazyjne nie dadzą pożądaných efektów, kolejnym sposobem leczenia są metody małoinwazyjne takie jak: ablacja termiczna ogniska choroby, embolizacja tętnicy macicznej i ablacja endometrium. Ostatecznym leczeniem adenomiozy pozostaje zabieg usunięcia macicy (Neis i in. 2016).

Jeżeli endometrioza otrzewnej lub endometrioza głęboko powoduje u pacjentki silne dolegliwości bólowe, a wszystkie dostępne techniki leczenia zawiodły, histerektomia jest ostatecznym sposobem na poprawę stanu pacjentki. (Stojko i in. 2020)

Ważnym wskazaniem do wycięcia macicy jest rozrost błony śluzowej macicy (endometrium). Postępowanie terapeutyczne zależy od wyniku badania histopatologicznego materiału pobranego z kanału szyjki i jamy macicy. Resekcja tego narządu wydaje się nieuzasadniona w przypadkach rozrostu prostego z brakiem dowodów na neoplazję endometrium. Pacjentki z rozrostem endometrium bez atypii powinny początkowo przechodzić trzymiesięczną terapię hormonalną zawierającą progestageny, a następnie mają przeprowadzany ponownie zabieg diagnostycznego wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy. Początkowe leczenie hormonami w tym przypadku jest uzasadnione ze względu na niskie ryzyko progresji choroby. Jeśli powtórzone badanie histopatologiczne ponownie wykazuje rozrost endometrium, macica powinna zostać wycięta.

W przypadku rozrostu endometrium z atypią leczeniem z wyboru jest operacja usunięcia macicy. Dodatkowa uwaga jest wymagana w przypadku pacjentów z dysplazją dużego stopnia lub rakiem szyjki macicy in situ. Rutynowa histerektomia z powodu dysplazji lub przedinwazyjnego raka szyjki macicy nie jest zalecana. Przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę ciężkość choroby, wiek pacjentki i plany prokreacyjne. U tych pacjentek, które nie planują posiadać potomstwa lub gdy występuje nawrót choroby korzystniej jest wykonać histerektomię (Stojko i in. 2020).

Wskazania onkologiczne do przeprowadzenia histerektomii to rak lub podejrzenie raka, profilaktycznie -raki występujące w rodzinie w przypadku nosicielstwa genu BRCA1 i BRCA2.

W praktyce klinicznej zdarza się współwystępowanie kilku wskazań do przeprowadzenia operacji. W części przypadków decyzja co do sposobu i drogi przeprowadzenia operacji usunięcia macicy wymaga wzięcia pod uwagę kilku czynników takich jak wskazanie do zabiegu, występowanie chorób współistniejących, wcześniej przebyte przez pacjentkę operacje, doświadczenia ośrodka leczącego w poszczególnych technikach operacyjnych. Ostateczna decyzja powinna zostać podjęta przy współdziałaniu w pełni świadomej pacjentki, która zastała zapoznana z zaletami, skutkami ubocznymi i możliwymi powikłaniami zaproponowanej metody operacji.

3. Przegląd literatury

3.1 Wybór metody histerektomii

W Polsce wciąż najczęstszą techniką histerektomii jest zabieg wykonywany z dostępu brzuszego. Według danych NFZ w 2013 roku ze wszystkich wykonanych tego typu operacji 53% było całkowitych histerektomii z dostępu brzuszego, 38% resekcji nadszyjkowych z dostępu brzuszego, 5% histerektomii laparoskopowych a jedynie 4% przezpochwowych. Można zauważyć, że operacje małoinwazyjne (TVH, SLH/TLH) nadal wykonywane są w Polsce w znacznej mniejszości przypadków (mniej niż 10% histerektomii). (Stojko i in. 2020)

Wybór metody powinien być ściśle dostosowany konkretnego przypadku. Należy rozważyć najlepszy zakres operacji, potencjalne ryzyko powikłań, ewentualny dostęp chirurgiczny do innych patologii, preferencje pacjentki oraz kompetencje i dostępne wsparcie dla operatora. Każda z metod ma wady i zalety, inny czas powrotu do normalnej aktywności pacjentki, czas trwania hospitalizacji, czas operacji oraz ryzyko niepowodzenia. (Aarts i in. 2015)

Według rekomendacji PTGiP metodą pierwszego wyboru powinna być histerektomia przezpochwowa. Wiąże się ona z lepszymi wynikami i mniejszą liczbą powikłań w porównaniu do innych metod (Stojko i in. 2020). Badania na dużej grupie pacjentek pokazują, że w przypadku drogi przezpochwowej tej operacji w porównaniu do przezbrzuszej pobyt pacjentki w szpitalu skraca się o jeden dzień, a powrót do normalnej aktywności jest szybszy o dwanaście dni. (Sandberg i in. 2017)

Kiedy histerektomia przezpochwowa nie jest możliwa, technika laparoskopowa jest preferowana. Metoda ta ma kilka zalet w porównaniu z drogą przezbrzuszną, ale ma również dłuższy czas operacji i zwiększone ryzyko uszkodzenia dróg moczowych. Korzyści LH w porównaniu do AH to między innymi szybszy powrót pacjentki do pełnej aktywności o ponad 15 dni, krótsza hospitalizacja średnio o 3 dni oraz zmniejszenie ryzyko infekcji rany lub ściany brzucha o około 70%. Jednak w przypadku laparoskopowej operacji, częściej dochodzi do uszkodzenia dróg moczowych oraz czas operacji jest dłuższy o 30 minut w stosunku do klasycznej histerektomii. (Aarts i in. 2015)

Laparoskopia wspomagana robotem to odmiana konwencjonalnej techniki laparoskopowej, która została wykorzystana do histerektomii, ale nie stwierdzono, aby poprawiała wyniki chirurgiczne w porównaniu z tradycyjną laparoskopią. W związku z tym konwencjonalna histerektomia laparoskopowa jest bardziej preferowana niż histerektomia wspomagana robotem, gdy dostęp pochwoy nie jest możliwy. Ponieważ jednak laparoskopia wspomagana robotem zapewnia lepszą wizualizację z obrazowaniem trójwymiarowym, lepszą mechanikę i ergonomię, a także daje podobne wyniki

w porównaniu z tradycyjną laparoskopią, może być pomocna u osób bardzo otyłych lub z ciężką chorobą zrostową. Nie określono jeszcze podgrup pacjentów, którzy odnoszą największe korzyści z techniki operacyjnej wspomaganej robotem. Wady tej metody obejmują potrzebę dodatkowego szkolenia chirurgicznego, utratę dotykowej informacji zwrotnej oraz wysokie koszty. Wyniki chirurgiczne są podobne w przypadku tradycyjnej laparoskopii i laparoskopii wspomaganej robotem w przypadku histerektomii. (Lim i in. 2016)

Ostatecznie dopiero wówczas, gdy sytuacja kliniczna pacjentki stanowi przeciwwskazanie do technik małoinwazyjnych, brak jest operatorom wystarczających umiejętności lub gdy nie ma odpowiedniego zaplecza technicznego, właściwy jest wybór histerektomii przezbrzuszej. (Stojko i in. 2020)

3.2 Czynniki wpływające na wybór metody histerektomii

Nowe rekomendacje PTGiP z roku 2020 zalecają, aby histerektomie wykonywane drogą pochwową stanowiły od 70 do 80% wszystkich zabiegów tego typu. Na drugim co do częstości wykonywania powinna być histerektomia metodą laparoskopową (15-25%), a ilość klasycznych przezbrzuszych histerektomii nie powinna przekraczać 5%. (Stojko i in. 2020) Dlatego kwalifikując pacjentkę na zabieg, w pierwszej kolejności zaczynać należy od zaproponowania histerektomii przezpochwowej.

Do kryteriów branych pod uwagę przy kwalifikacji do małoinwazyjnych metod histerektomii zalicza się rozmiar macicy, jej ruchomość, dostęp operacyjny oraz typ patologii macicy. (Kovac i in. 2002)

Autorzy licznych opracowań podkreślają, że rozmiar macicy odpowiadający 16 tygodniowej ciąży jest górną granicą, przy której bezpiecznie można wykonać TVH. Macica, która wielkością odpowiada 20-24 tygodniowej ciąży, powinna zostać usunięta przez AH. (Stojko i in. 2020) Autorzy zwracają uwagę, że przy rozważaniu TVH ważniejszy jest również kształt macicy niż tylko jej rzeczywisty rozmiar. Jeśli szyjka macicy lub dolny odcinek macicy są powiększone lub zawierają zmiany, które uniemożliwiają podwiązanie tętnicy macicznej lub wejście do jamy otrzewnowej, wówczas zabieg nie powinien być wykonywany przezpochwowo. Natomiast jeśli dolny odcinek macicy nie jest zmieniony chorobowo, to nawet bardzo duże macice (do 20 tygodni) mogą zostać usunięte przez pochwę przez odpowiednio wykwalifikowanego chirurga. Chociaż wielkość macicy była uważana za najważniejszą barierę dla małoinwazyjnej histerektomii, doświadczeni ginekolodzy udowodnili, że LH i VH są możliwe przy coraz większych macicach. W swoich badaniach wykazali, że małoinwazyjna histerektomia nadal daje lepsze wyniki, nawet przy zwiększonej masie macicy, pozwalając zmniejszyć ilość powikłań, śmiertelność i koszty związane z histerektomią brzuszną. (Louie i in. 2018)

Wybór metody przezpochwowej był początkowo ograniczony ze względu na anatomiczne uwarunkowania pacjentek takie jak łuk łonowy o kącie mniejszym niż 90 stopni, wąska pochwa, ograniczona ruchomość macicy i ostatecznie obecność błony dziewiczej. Jednak obecnie uważa się, że jeżeli światło pochwy jest wystarczające, aby umożliwić dostęp do więzadeł krzyżowo-macicznych i więzadła podstawowego macicy, a ruchomość macicy jest wystarczająca, wykonanie TVH jest możliwe. (Doucette i in. 2001)

Występowanie u pacjentki choroby współistniejącej poza macicą takiej jak patologia przydatków, endometrioza lub zrosty miednicy może wykluczać wykonanie histerektomii metodą przezpochwową. W takich przypadkach preferowana jest LH w celu dodatkowej oceny patologii miednicy. (Stojko i in. 2020)

Cięcia cesarskie w wywiadzie pacjentki nie są przeciwwskazaniem do wykonania TVH. Badania wskazują, że wcześniej wykonywane operacje na macicy nie powodują bliznowacenia w dolnym odcinku macicy i ostatecznie uszkodzenia pęcherza moczowego, nadmiernego krwawienia i niepowodzenia przy wykorzystaniu tej metody. (Unger i in. 1998)

Nierództwo również nie jest przeciwwskazaniem do przeprowadzania TVH. Decydując się jednak na tę technikę u nieródki warto pamiętać, że średni czas operacji może być dłuższy, ryzyko powikłań pooperacyjnych jest wyższe, a odsetek krwotoków jest na podobnym poziomie jak u rodzących już kobiet. (Agostini i in. 2003)

Wbrew powszechnej opinii otyłość nie jest przeciwwskazaniem dla zaproponowania pacjentce TVH. Jeżeli dostęp przezpochwowy nie jest możliwy, wykonywana jest LH. Wykazano, że u osób otyłych klasyczna histerektomia wiąże się z pięciokrotnie wyższym ryzykiem rozejścia się i zakażenia rany oraz 89% wyższym ryzykiem posocznicy w porównaniu z histerektomią przezbrzuszną w porównaniu do kobiet z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała. (Shah i in. 2015)

3.3 Pozachirurgiczne skutki histerektomii

Ostateczne rezultaty przeprowadzonej operacji można ocenić pod względem złagodzenia objawów choroby, problemów psychoseksualnych i wzrostu satysfakcji pacjentki.

Najczęstsze objawy które były przyczyną wykonania histerektomii, takie jak obfite krwawienia z dróg rodnych, ból w obrębie miednicy, nietrzymanie moczu i wypadanie narządu rodnego ustępują zaraz po zabiegu lub jak w przypadku problemów psychoseksualnych- ograniczenie aktywności, zaburzenia snu, zmęczenie, do dwóch lat po zabiegu (Candiani i in. 2009)

Histerektomia prawdopodobnie nie pogarsza funkcji seksualnych i jakości życia pacjentki. Prospektywne badania opisały pozytywny wpływ na nastrój i jakość życia po zabiegu. (Roovers i in. 2003)

Niekorzystne skutki wykonanie resekcji macicy mogą dotyczyć obniżenia funkcjonalność jajników i wcześniejsze wystąpienie menopauzy, nawet pomimo zachowania jajników. (Trabuco i in.

2016) Histerektomia jest również związana z niewielkim, ale istotnym zwiększonym ryzykiem zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe, niezależnie od usunięcia jajników. Kobiety, które przeszły histerektomię miały nieco zwiększone ryzyko hiperlipidemii *de novo*, nadciśnienia, otyłości, arytmii serca i chorób tętnic. (Laughlin-Tommaso i in. 2018)

3.4 Możliwe powikłania

Żadna z metod histerektomii nie jest idealna i wolna od ryzyka wystąpienia powikłań. Decydując się na konkretny rodzaj tego zabiegu należy pamiętać o możliwych komplikacjach. Do uszkodzenia pęcherza moczowego najczęściej dochodzi podczas laparoskopowej resekcji macicy, następnie przezpochwowej, a najrzadziej w klasycznej metodzie przezbrzuszej. Najwięcej urazów moczowodów również występuje przy LH, natomiast najmniej podczas wykonywania metody TVH. Takie same statystyki dotyczą również kolejnego powikłania- rozejścia się mankietu pochwy. Uszkodzenia jelit zdecydowanie dominują w klasycznej metodzie usunięcia macicy, natomiast najmniej obserwuje się ich podczas wykonywania metody waginalnej. (Rebecca i in. 2017)

W najnowszym badaniu z 2017 roku, w którym obserwowane były kobiety poddane histerektomii w latach 2006-2013, nietrzymanie moczu *de novo* zgłosiło 8,5%, ustąpienie nietrzymania moczu u 13,3%, a wysiłkowe nietrzymanie moczu pojawiło się u 16,1% po zabiegu. TVH w porównaniu z TAH wiązała się z rzadszą remisją nietrzymania moczu. (Bohlin i in. 2017)

Pierwsze badania kohortowe i kontrolne przypadków wskazywały, że ryzyko przyszłych zaburzeń statyki narządów miednicy mniejszej było największe, gdy wykonano histerektomię u kobiet z już istniejącym wypadaniem narządu rodnego, podczas gdy ryzyko u kobiet z prawidłową statyką narządów miednicy było mniej wyraźne. Natomiast najnowsze badania zwracają uwagę na fakt, że wykonanie histerektomii w czasie pierwszej operacji zaburzeń statyki narządów miednicy zmniejsza ryzyko przyszłej operacji o około 30%. (Dallas i in. 2018)

4. Podsumowanie i wnioski

Wybór metody histerektomii musi być w pełni spersonalizowany i dostosowany do pacjentki i jej schorzenia. Powinny zostać rozważone względne korzyści i wady zastosowania danej metody, a decyzja podjęta z pełni świadomą pacjentką. Jednak proponowanie metody powinno rozpocząć się od najmniej inwazyjnej techniki- przezpochwowej. Udowodniono, że przy pozaonkologicznych wskazaniach jest ona najbezpieczniejsza, wiąże się z najmniejszą liczbą powikłań oraz jest najbardziej ekonomicznym rozwiązaniem. Tylko po znalezieniu konkretnego przeciwwskazania, ginekolog decydować powinni się na metodę laparoskopową, a w ostateczności wykonywać klasyczną histerektomię przezbrzuszną.

5. Literatura

- Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, i in. (2015) Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database Syst Rev Aug 12;2015(8)
- Agostini A, Bretelle F, Cravello L i in. (2003) Vaginal hysterectomy in nulliparous women without prolapse: a prospective comparative study. BJOG; 110:515.
- Bohlin KS, Ankardal M, Lindkvist H i in. (2017) Factors influencing the incidence and remission of urinary incontinence after hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 216:53.e1.
- Candiani M, Izzo S, Bulfoni A i in. (2009) Laparoscopic vs vaginal hysterectomy for benign pathology. Am J Obstet Gynecol; 200: 368
- Dallas K, Elliott CS, Syan R i in. (2018) Association Between Concomitant Hysterectomy and Repeat Surgery for Pelvic Organ Prolapse Repair in a Cohort of Nearly 100,000 Women. Obstet Gynecol 132:1328.
- Doucette RC, Sharp HT, Alder SC (2001) Challenging generally accepted contraindications to vaginal hysterectomy. Am J Obstet Gynecol. Jun;184(7):1386-9
- Kovac SR, Barhan S, Lister M i in. (2002) Guidelines for the selection of the route of hysterectomy: application in a resident clinic population. Am J Obstet Gynecol; 187:1521

- Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL i in. (2018) Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 25:483.
- Lim PC, Crane JT, English EJ i in. (2016) Multicenter analysis comparing robotic, open, laparoscopic, and vaginal hysterectomies performed by high-volume surgeons for benign indications. *Int J Gynaecol Obstet* 133:359.
- Louie M, Strassle PD, Moulder JK i in. (2018) Uterine weight and complications after abdominal, laparoscopic, and vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. Nov 219(5):480
- Neis KJ, Zubke W, Römer T i in. (2016) Indications and Route of Hysterectomy for Benign Diseases. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Apr;76(4):350-364
- O'Dowd MJ, Philipp EE (1994) *The history of obstetrics and gynaecology* (New York, The Parthenon Publishing Group)
- Roovers JP, van der Bom JG, van der Vaart CH i in. (2003) Hysterectomy and sexual wellbeing: prospective observational study of vaginal hysterectomy, subtotal abdominal hysterectomy, and total abdominal hysterectomy. *BMJ* 327:774.
- Sandberg EM, Twijnstra AR, Driessen SR i in. (2017) Total Laparoscopic Hysterectomy Versus Vaginal Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 24:206.
- Schmitt JJ, Baker MV, Occhino JA, i in. (2020) Prospective Implementation and Evaluation of a Decision-Tree Algorithm for Route of Hysterectomy. *Obstet Gynecol* 135:761.
- Shah DK, Vitonis AF, Missmer SA (2015) Association of body mass index and morbidity after abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol*; 125:589.
- Stojko R, Malinowski A, Baranowski W i in. (2020) Recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians for removal of the uterus by vaginal, laparoscopic and abdominal router. *Ginekologia Polska* 91, 6: 352–361.
- Trabuco EC, Moorman PG, Algeciras-Schimmich A i in. (2016) Association of Ovary-Sparing Hysterectomy With Ovarian Reserve. *Obstet Gynecol* 127:819.
- Unger JB, Meeks GR. (1998) Vaginal hysterectomy in women with history of previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*; 179:1473.

17. Terapia pisaniem – panaceum czy placebo? Zastosowanie pisania ekspresywnego w zaburzeniach odżywiania.

Panaceum or placebo - Expressive Writing Therapy and its use in treating Eating Disorders

Żaneta Żaczek

Wydział Psychologii, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy
Opiekun naukowy: dr hab. Beata Ziółkowska, prof. nadzw. UKW

Żaneta Żaczek: zbzaczek11@gmail.com

Słowa kluczowe: pozytywne interwencje, anoreksja, bulimia, głód emocjonalny, obraz ciała

Streszczenie

Pisanie ekspresywne od czasu, gdy autorzy metody zwanej expressive writing – terapii pisaniem (Pennebaker i Smyth 2008) zaczęli prowadzić pierwsze badania z wykorzystaniem tej metody znalazło wiele zastosowań jako technika pomocnicza w terapii psychologicznej. Jest metoda, którą można stosować samodzielnie lub w formie pracy domowej pomocniczo przy tradycyjnej terapii psychologicznej. Jest ona szczególnie dedykowana osobom po traumatycznych przeżyciach, z którymi wiąże się wiele zaburzeń psychicznych.

Zaburzenia odżywiania stanowią jedno z największych wyzwań psychoterapii. Szereg zaprezentowanych w artykule badań ma na celu zwrócenie uwagi na wartość pisania ekspresywnego jako czynnika wspomagającego w leczeniu tych zaburzeń (Pennebaker i Smyth 2018) oraz przedstawienie stanu dotychczasowych badań związanych z obrazem ciała (Relojo i Gagani, 2016) i zaburzeniami odżywiania (East i in. 2010), w których zastosowano metody pisania ekspresywnego. Najważniejszą zaletą tego sposobu jest fakt, że omija on czynnik relacyjny (East i in. 2010), będący najważniejszym w terapii klasycznej. Osoby z zaburzeniami odżywiania mają trudności z wchodzeniem w relacje (Geller i in. 2000). Okazuje się, że z tego powodu mogą rezygnować z leczenia (Roux i in. 2016).

1. Wstęp

Skrywane tajemnice i niewyrażone uczucia mają ogromną moc sprawczą związaną z samopoczuciem, narastającym napięciem emocjonalnym oraz chorobami psychosomatycznymi i reakcjami fizjologicznymi a także zachowaniem (Pennebaker i Smyth 2018). To, co osoba tłumi w sobie, co jej ciąży i sprawia emocjonalny ból, prowadzi do objawów fizjologicznych, krótkotrwałych zmian biologicznych a w dłuższej perspektywie może mieć ogromny wpływ na stan zdrowia. Niewyjaśnione sytuacje, niewyjawiony gniew, skrywany lęk a także trudne sytuacje i traumatyczne przeżycia, które pozostają wewnątrz jednostki osłabiają jej zdolność myślenia (Pennebaker i Smyth 2016). Ujawnianie przeżyć wewnętrznych i tajemnic zmniejsza ich znaczenie w kontekście polepszenia samopoczucia, zdrowia oraz dobrostanu (Smyth i Pennebaker 2008). Ujawnienie tajemnicy poprzez pisanie omija czynnik relacyjny, który zwykle w kontekście opisanych sytuacji, które jednostka zatrzymuje dla siebie jest kluczową przeszkodą w ujawnieniu tajemnicy. Jednostka opisując zdarzenie oraz swoje uczucia uwalnia nagromadzone napięcie związane z daną sytuacją, a także rekonstruuje wydarzenia wykorzystując perspektywę trzeciej osoby, co pozwala poznawczo przewartościować doświadczenia i spojrzeć na nie z zupełnie innej strony. Przetwarzając jakieś wspomnienia i przekonania dotyczące trudnego przeżycia osoba korzysta z perspektywy pierwszoosobowej, która z wielu względów nie pozwala na poradzenie sobie z sytuacją trudną. Jeśli osoba nie posiada wsparcia społecznego lub też z jakichś przyczyn nie chce nikomu ujawniać swoich tajemnic, ta metoda pozwala na poznawczą reorganizację wydarzeń, omija czynnik relacyjny, czyli kontakt z drugą osobą i prowadzi do uwolnienia napięcia, po którym następuje poczucie ulgi i prowadzi do poradzenia sobie. W ten sposób pisanie ekspresywne jest jedną z form zachowań ukierunkowaną na radzenie sobie z trudnościami i wiele osób korzysta z niej regularnie, bez wskazań

do tego ze strony specjalistów zajmujących się wykorzystaniem tej metody jako pomocniczej w terapii lub do badań naukowych.

Jedzenie jest jedną z podstawowych czynności życiowych, jednak oprócz odżywiania organizmu i dostarczania mu niezbędnej do funkcjonowania energii, pełni także inne funkcje. Między innymi jest powodem spotkań rodzinnych przy stole, wyrazem uczuć matki do dziecka od pierwszych chwil życia a także przyjemnością, która może uzależniać. Emocje mają ogromny wpływ na nasz wybór jedzenia i nawyków żywieniowych. Ta niezwykle ważna czynność może stać się przykrym obowiązkiem, kiedy indziej zakazanym owocem a czasem wręcz śmiertelnym wrogiem. Nawyki żywieniowe kształtują się w dzieciństwie, jednak jako reakcje nabyte, mogą być zmieniane.

2. Opis zagadnienia

Zaburzenia odżywiania dotyczą szacunkowo 8-9% populacji ogólnej (Kucharska i Wilkos 2016). Jadłowstręt psychiczny uważany jest za jedno z największych wyzwań pod względem leczenia i psychoterapii. Jego rozpowszechnienie według dostępnych źródeł stanowi od 0,5 do 2%, a występowanie żarłoczności psychicznej od 1 do 3% (Kucharska i Wilkos 2016). Zaburzenie napadowego objadania jest najbardziej powszechne (Morrison 2016), a dodatkowo 5-10% dorosłych kobiet cierpi na inne zaburzenia odżywiania, nie spełniające kryteriów diagnostycznych (Wiatrowska 2018). Ponadto nadwaga i otyłość, chociaż nie są klasyfikowane jako zaburzenia psychiczne, niosą ze sobą niekorzystne konsekwencje zdrowotne (Wiatrowska 2018) i również posiadają podłoże psychiczne i dlatego zostały ujęte w planowanych badaniach. W ostatnich latach obserwujemy niekorzystną dynamikę zjawiska otyłości, zwłaszcza wśród dzieci. W 2011 roku wg. niepublikowanych danych problem otyłości dotyczył ok. 6,5mln Polaków, co daje 22% populacji.

3. Przegląd literatury

U niektórych osób istnieje związek pomiędzy ilością spożywanego jedzenia a emocjami. Żeby dokładniej poznać ten związek, powinien on być mierzalny. Pozwoli to zrozumieć, w jaki sposób jedzenie może być wykorzystywane do regulacji nastroju i stanów emocjonalnych. Szczególne znaczenie ma to dla osób planujących przystąpienie do programów odchudzających i rozpoczynających dietę. Jeśli nie zwrócą dostatecznej uwagi na to, jak emocje wpływają na ich zachowania żywieniowe i w jakim stopniu są one związane z regulowaniem emocji, programy redukcji wagi mogą okazać się nieprzyjemne i nieefektywne. Wiedza odnośnie związku pomiędzy zachowaniami żywieniowymi a stanami emocjonalnymi i ich regulacją powinna odnosić się do sposobów radzenia sobie ze stresem oraz elastyczności poznawczej. Preferowane style radzenia sobie ze stresem oraz strategii zaradcze mogą być kształtowane poprzez stymulację elastyczności poznawczej (Cheng i in. 2000).

Zaburzenia odżywiania są związane z głodem emocjonalnym. Pierwotna reakcja fizjologiczna na lęk oraz inne nieprzyjemne emocje takie jak smutek czy samotność powoduje hamowanie głodu. Osoby, które w podobnych warunkach jedzą więcej ignorują fizjologiczne wskazówki i używają jedzenia jako regulatora nieprzyjemnych emocji, co jest przykładem niekorzystnej strategii radzenia sobie z sytuacjami stresowymi. Zjawisko „karmienia emocji” jest reakcją na głód emocjonalny, który odczuwany jest jako głód fizjologiczny i prowadzi do przejadania się lub napadowego objadania. Konsekwencjami są otyłość lub wystąpienie objawów kompensacyjnych, takich jak ćwiczenia, prowokowanie wymiotów lub używanie środków przeczyszczających.

Badacze dotąd nie zainteresowali się występowaniem głodu emocjonalnego w anoreksji, jednak przypuszczalnie może mieć on charakter przeniesienia uwagi z głodu emocjonalnego na głód fizjologiczny. Odmawianie jedzenia może być formą autoagresji, mającej na celu poradzenie sobie z nieprzyjemnymi emocjami i zogniskowanie cierpienia psychicznego w celu zapanowania nad nim. W przypadku zadawania sobie ran fizycznych, ból odwraca uwagę od napięcia i lęku, kierując ją na coś, z czym łatwiej sobie poradzić, co osoba może kontrolować. Odczuwanie głodu fizjologicznego jest postrzegane jako coś, nad czym osoba ma kontrolę w przeciwieństwie do odczuwanego wcześniej głodu emocjonalnego. U pacjentek z anoreksją bardzo często występuje duża liczba

psychologicznych czynników oddziałujących na stan somatyczny (DCPR) (Abbate-Daga i in. 2013). Są to syndromy, związane z konwersją psycho – somatyczną, która powodowana jest nieefektywnymi sposobami radzenia sobie, brakiem elastyczności poznawczej oraz prężności psychicznej. Przeprowadzone badanie pozwoliłoby na poznanie roli głodu emocjonalnego w anoreksji.

Terapia zaburzeń odżywiania jest o tyle trudna, że osoby, których dotyczy często nie zauważają potrzeb leczenia, rezygnują z terapii przed jej zakończeniem (Roux i in. 2016), odczuwają niechęć do konfrontacji z własnymi emocjami (Abbate-Daga i in. 2013) oraz obawiają się nawiązania relacji, będącej jednym z najważniejszych czynników leczących (Geller i in. 2000). Osoby te zwykle korzystają z nieadaptacyjnych strategii radzenia sobie ze stresem (Wiatrowska 2018), co może także oznaczać brak elastyczności poznawczej oraz mają skłonności do somatyzacji (Abbate-Daga i in. 2013). Osoby z otyłością i nadwagą rzadko kierowane są do psychologów i terapeutów. Szczególnie wśród osób, które podczas stosowania diety odczuwały silny dyskomfort psychiczny, po zredukowaniu wagi ryzyko ponownej nadwagi lub otyłości jest bardzo wysokie (Pietrzykowska i Wierusz-Wysocka 2008).

Pisanie ekspresywne jest metodą, która przynosi szerokie korzyści zdrowotne oraz emocjonalne zwłaszcza w grupie osób, u których spostrzegane wsparcie społeczne jest niewystarczające (Smyth i Pennebaker 2008). Przez około trzydzieści lat badań, potwierdzono skuteczność interwencji pisania ekspresywnego, jednak mechanizm jego oddziaływania nadal pozostaje nie do końca wyjaśniony. Przypuszcza się, że kluczowym czynnikiem jest reorganizacja poznawcza powiązana ze zmianą perspektywy patrzenia na problem i towarzyszące mu emocje (Smyth i Pennebaker 2018). Kolejne badania przybliżają także odpowiedź na pytanie, w jakich warunkach jest ono najskuteczniejsze. Wiadomo, że zadania pisania ekspresywnego powinny kierować uwagę osoby piszącej na ujawnianie emocji, co jak wynika z metaanaliz przeprowadzonych przez badaczki (Lu i Stanton 2010) jest potwierdzonym czynnikiem leczącym w przypadku tej metody. Jeśli ujawnianie emocji jest połączone z ponowną oceną poznawczą sytuacji, korzyści zdrowotne są największe. Jak podają Lu i Stanton, związane jest to ze stymulacją procesu samoregulacji myśli oraz emocji, który wpływa na redukcję odczuwanego stresu. W konsekwencji osoba, która do tej pory korzystała z nieadaptacyjnych sposobów regulacji zyskuje nowy, adaptacyjny sposób radzenia sobie z nieprzyjemnymi emocjami.

Ujawnianie emocjonalne stymulowane przez zadania pisania ekspresywnego sprawia, że osoba nie musi już hamować myśli i uczuć związanych z trudnościami, jakie przeżywa (Pennebaker i Smyth 2018). To powoduje, że energia zgromadzona w celu mobilizacji organizmu do hamowania reakcji pozostaje uwolniona i może być zaangażowana w inne procesy. Twórcy tej metody uważają, że jest to główny powód poprawy zdrowia, jaki obserwuje się wśród osób biorących udział w badaniach, między innymi wzrost odporności organizmu (Smith i in. 2015), spadek ciśnienia krwi (McGuire i in. 2005), czy poprawa samopoczucia i pamięci (Klein i Boals 2001). W przypadku zaburzeń odżywiania występuje zaburzenie poczucia kontroli oraz hamowania, dlatego terapia pisaniem może być pomocna w poprawie tych funkcji, które pozostają kluczowe dla poradzenia sobie z problemami związanymi z nadmierną kontrolą przyjmowanych pokarmów, która może wynikać z braku kontroli nad innymi ważnymi dla jednostki obszarami oraz odhamowaniem i brakiem kontroli w zakresie ilości przyjmowanego jedzenia.

Z nadwagą lub otyłością zmagają się prawie jedna piąta społeczeństwa. Wydatki na służbę zdrowia, jakie generują powikłania wynikające z tych chorób są ogromne. Dlatego ważnym problemem nie tylko prozdrowotnym, ale i finansowym wydaje się ograniczanie negatywnych skutków nadmiernego jedzenia poprzez redukcję głodu emocjonalnego i stymulację elastyczności poznawczej, dzięki której osoby będą mogły efektywniej radzić sobie z sytuacjami stresującymi, a radzenie sobie poprzez pisanie ekspresywne pozostaje pozytywnym sposobem adaptacji do zmieniających się warunków otoczenia oraz podejmowania wyzwań, jakie się z nimi wiążą. Na przykładzie pacjentów z chorobami somatycznymi oraz nowotworowymi zauważono, że pisanie ekspresywne poprawia stan świadomości choroby, a także powoduje zwiększenie poczucia odpowiedzialności za swoje zdrowie, stosowanie się do zaleceń dietetycznych i lekarskich (Pennebaker i Smyth 2018). Można też przypuszczać, że korzyści z pisania ekspresywnego będą miały wpływ na redukcję ilości syndromów psychosomatycznych. Te zmienne są bardzo ważne

w przypadku osób dotkniętych zaburzeniami odżywiania, które nie chcą przyznać, że są chore, ani wziąć odpowiedzialności za swoje zdrowie, nie stosują się do zaleceń, a także pozostają dotknięte wieloma syndromami psychosomatycznymi.

Psychoterapia osób dotkniętych zaburzeniami odżywiania jest bardzo trudna, a jej rokowania zwykle są niekorzystne. Wiąże się to ze specyfiką zaburzeń tego typu, niechęcią przyznania do choroby, czy trudnościami w nawiązywaniu kontaktów interpersonalnych nawet w bezpiecznym otoczeniu (Wiatrowska 2018). Osoby te cierpią, jednak nie potrafią otworzyć się przed drugim człowiekiem. Terapia pisaniem omija czynnik relacyjny (East i in. 2010), stymuluje ekspresję emocjonalną (Pennebaker i Smyth 2018), redukuje poziom lęku (Sharma i in. 2016), przyczynia się do rozszerzenia perspektywy (Pennebaker i Smyth 2018), podnosi satysfakcję z życia, poczucie odpowiedzialności za zdrowie (Zhou i in. 2015), tak ważne w przypadku zaburzeń odżywiania. Już wstępne badania (East i in. 2010), na populacji zdrowej, ale z wyraźnymi skłonnościami do zaburzeń odżywiania wykazały, że pisanie ekspresywne może przynieść korzyści osobom dotkniętym tymi problemami. Badania (Relojo i Gagani 2016) donoszą, że terapia pisaniem przyczynia się do akceptacji swojego ciała i zmniejsza ryzyko ulegania ideałowi szczupłego ciała, kreowanemu we współczesnych mediach.

Wśród wymienianych korzyści, jakie powoduje zastosowanie pisania ekspresywnego znajduje się obniżanie poziomu długotrwałego stresu jako najbardziej prawdopodobny sposób, w jaki pisanie ekspresywne oddziałuje na zdrowie. Ponadto pisanie w bezpośredni sposób poprawia funkcjonowanie układu odpornościowego. (Pennebaker i Smyth 2018). Szczególnie osoby, które nie mają dostatecznego wsparcia społecznego, nie chcą się dzielić z innymi swoimi problemami, wstydzą lub boją się ujawniać emocje lub nie chcą obarczać innych swoimi problemami są narażeni na negatywne skutki sytuacji stresowych. Pisanie ekspresywne może także mieć pozytywny wpływ na leczenie pośrednio poprzez zmianę percepcji choroby i tym samym większe zaangażowanie w proces leczenia, zażywanie leków, stosowanie się do zaleceń lekarskich, zaprzestanie używania szkodliwych substancji oraz podejmowanie dodatkowych wysiłków takich jak aktywność fizyczna (Smyth i Pennebaker 2008).

Ważne jest także, że skutki pisania ekspresywnego nie są długotrwałe, wygasają po upływie kilku miesięcy (Danoff-Burg i in. 2006), więc istotnym elementem interwencji jest wyposażenie osób badanych w wiedzę o tym, że powinni używać go jako sposobu radzenia sobie ze stresem po zakończeniu badania, aby utrzymać pozytywne efekty.

4. Podsumowanie

Pisanie ekspresywne jest metodą, która opiera się na odhamowaniu nagromadzonego napięcia, zmianie perspektywy spostrzegania przykrych zdarzeń i sytuacji trudnych a także redukcji nieprzyjemnych emocji i stresu. Dzięki tym zmianom możemy zaobserwować pozytywne skutki pośrednie w poprawie zdrowia i funkcjonowania, na przykład wzrost odporności organizmu, poprawa parametrów krwi, wzrost sprawności poznawczej, spadek napięcia psychicznego, lepsze ogólne samopoczucie. Metoda ta jest najskuteczniejsza, kiedy osoba nie posiada dostatecznej sieci wsparcia społecznego oraz jeśli zadania są ukierunkowane na ujawnianie emocji oraz reorganizacja poznawcza sytuacji trudnych. W przypadku osób z zaburzeniami odżywiania pisanie ekspresywne może być skuteczną metodą pomocniczą w terapii, ponieważ wyklucza czynnik relacyjny, generujący duży opór wśród tej grupy osób. Ponadto wpływa na zmianę obrazu ciała, wzięcie odpowiedzialności za własne zdrowie a także zmniejsza hamowanie emocjonalne i myślowe, które jest przyczyną występowania czynników psychicznych oddziałujących na stan somatyczny (DCPR) i w konsekwencji powoduje powstawanie chorób psychosomatycznych. Ponadto jako że pisanie ekspresywne wpływa na zaangażowanie w proces leczenia i podejmowanie dodatkowych aktywności, w tym fizycznej, może okazać się wartościową metodą pomocniczą w przypadku terapii osób z nadwagą i otyłością.

5. Literatura

Abbate-Daga G, Amianto F, Delsedime N, De-Bacco C, Fassino S (2013) Resistance to treatment in eating disorders: A critical challenge. *BMC Psychiatry* 2013 13: 282.

- Cheng C, Hui W, Lam S (2000) Perceptual style and behavioral pattern of individuals with functional gastrointestinal disorders. *Health Psychology* 19: 146-154.
- Danoff-Burg S, Agee JD, Romanoff NR, Kremer JM, Strosberg JM (2006) Benefit finding and expressive writing in adults with lupus or rheumatoid arthritis. *Psychology and Health* 21(5): 651-665.
- East P, Startup H, Roberts C, Schmidt U (2010) Expressive writing and eating disorder features: A preliminary trial in a student sample of the impact of three writing tasks on eating disorder symptoms and associated cognitive, affective and interpersonal factors. *European Eating Disorders Review. The Professional Journal of the Eating Disorders Association* 18(3): 180-196.
- Geller J, Cockell SJ, Hewitt PL, Goldner EM, Flett GL (2000) Inhibited expression of negative emotions and interpersonal orientation in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 28(1): 8-19.
- Klein K, Boals A (2001) Expressive writing can increase working memory capacity. *Journal of experimental psychology: General* 130(3): 520.
- Kucharska K, Wilkos E (2016) Zaburzenia odżywiania [w:] M. Jarema (red.). *Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny*.
- Lu Q, Stanton AL (2010) How benefits of expressive writing vary as a function of writing instructions, ethnicity and ambivalence over emotional expression. *Psychology and Health* 25(6): 669-684.
- McGuire KMB, Greenberg MA, Gevirtz R (2005) Autonomic effects of expressive writing in individuals with elevated blood pressure. *Journal of Health Psychology* 10(2): 197-209.
- Pennebaker JW, Smyth JM (2016) *Opening up by writing it down: How expressive writing improves health and eases emotional pain*. Guilford Publications.
- Pennebaker JW, Smyth JM (2018) *Terapia przez pisanie*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Pietrzykowska E, Wierusz-Wysocka B (2008) Psychologiczne aspekty nadwagi, otyłości i odchudzania się. *Pol. Merk. Lek* 24(143): 472-476.
- Relojo D, Gagani AE (2016) Power of Pen: Expressive Writing as an Intervention Tool on Exposure to Thin-Ideal Images with Dietary Restraint and Self-Compassion as Covariates. *Journal on English Language Teaching* 6(3): 39-45.
- Roux H, Ali A, Lambert S, Radon L, Huas C, Curt F i (2016) Predictive factors of dropout from inpatient treatment for anorexia nervosa. *BMC Psychiatry* 2016 16: 339.
- Sharma N, Das K, Kaur R, Sharma R, Bhardwaj R (2016) Study to assess the effectiveness of Expressive Emotional Writing on perceived stress and general well being of Nursing students. *Nursing and Midwifery Research Journal* 12(4): 180-188.
- Smith HE, Jones CJ, Hankins M, Field A, Theadom A, Bowskill R, Frew AJ (2015) The effects of expressive writing on lung function, quality of life, medication use, and symptoms in adults with asthma: a randomized controlled trial. *Psychosomatic medicine* 77(4): 429-437.
- Smyth JM, Pennebaker JW (2008) Exploring the boundary conditions of expressive writing: In search of the right recipe. *British Journal of Health Psychology* 13(1): 1-7.
- Wiatrowska A (2018) Style radzenia sobie ze stresem a samoocena kobiet z zaburzeniami odżywiania. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, sectio J–Paedagogia-Psychologia* 31(2): 255-270.
- Zhou C, Wu Y, An S, Li X (2015) Effect of expressive writing intervention on health outcomes in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS one* 10(7): 802-829.

18. Wdzięczność w kontekście zdrowia – przegląd badań

Gratitude and health - research review

Żaneta Żaczek

Wydział Psychologii, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy
Opiekun naukowy: dr hab. Beata Ziółkowska, prof. nadzw. UKW

Żaneta Żaczek: zbzaczek11@gmail.com

Słowa kluczowe: dobrostan, emocje pozytywne, psychosomatyka, psychologia pozytywna, psychologia zdrowia, pozytywne interwencje

Streszczenie

Wdzięczność jest składnikiem dobrego samopoczucia psychicznego i fizycznego (Yoshimura i Berznis 2017). W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania wdzięcznością z uwagi na rozwój psychologii pozytywnej (McConnell 2016) oraz znaczenie praktykowania wdzięczności dla terapii psychopatologii. Badacze zagadnienia wdzięczności mierzą się z trudnością: czy traktować ją można jako emocję, cechę charakteru, charakterystykę psychologiczną, stan czy grzeczną odpowiedź na czyjąś uprzejmość, przysługę (Day i in. 2020). Dominuje jednak stanowisko (Shaw 2013) klasyfikujące wdzięczność jako szczególną relację interpersonalną, w której jest ona odpowiedzią na otrzymaną/uzyskaną korzyść.

W literaturze psychologicznej wdzięczność jest (konceptualizowana) rozumiana zarówno jako cecha, jak i stan (Emmons i McCullough 2003) oraz jako emocja ważna dla zachowania dobrostanu indywidualnego i społecznego (Seligman i in. 2005; Kaczmarek 2016). Uznaje się ją za jeden z najbardziej wartościowych komponentów osobowości, powiązany min. z pozytywnym afektem (Froh i in. 2009), dobrostanem (Kashdan i in. 2006), optymizmem (Froh i in. 2009), wyższym spostrzeganym wsparciem społecznym (Gruszecka 2015), satysfakcją z życia (Peterson i in. 2007) czy pozytywną samooceną (Kashdan i in. 2006).

1. Wstęp

Temat wdzięczności jest poruszany w psychologii od dawna, a pomimo to nie został jak dotąd wnikliwie zanalizowany przez badaczy. Wzrost zainteresowania psychologią pozytywną oraz uważnością implikuje ponowne zwrócenie się w stronę wdzięczności i jej związku z odczuwanym dobrostanem oraz zdrowiem (Jans-Beken i in. 2020).

Jak wynika z badań, wdzięczność i pozytywne emocje, a także odczuwany dobrostan są ze sobą dodatnio skorelowane. Podobne relacje zachodzą w przypadku wdzięczności i cech prospołecznych, duchowości oraz stosunku do dóbr materialnych i innych osób (Emmons i in. 2003). Oznacza to, że im wyższy poziom dyspozycyjnej wdzięczności, tym bardziej prospołeczne nastawienie wykazuje jednostka, w tym większym stopniu jest skłonna do doceniania tego co ma, a także doceniania innych. Z odczuwaniem wdzięczności wiąże się szereg korzyści, takich jak pozytywne uczucia, doświadczenia, satysfakcja z życia. Koreluje ono także z optymizmem i nadzieją, witalnością i odnoszonymi sukcesami oraz wyższą samooceną (Seligman i in. 2005; Kaczmarek 2016; Kashdan i in. 2006; Froh i in. 2009; Peterson i in. 2007; Yurkewicz i Kashdan 2009). Wyniki dotychczasowych badań mogą wskazywać, że wdzięczność w sposób dyspozycyjny wiąże się z odczuwaniem pewności siebie, postrzeganiem siebie jako osoby kompetentnej, patrzeniem na wyzwania z optymizmem oraz nadzieją, co z kolei przy wysokiej witalności daje szansę częstszego odnoszenia sukcesów. Osoba odnosząca sukcesy z kolei, jeśli jest za nie wdzięczna, czuje większą satysfakcję z życia. Udokumentowano ponadto, że osoby z wyższym poziomem wdzięczności także posługują się bardziej adaptacyjnymi stylami radzenia sobie oraz ujawniają wyższy poziom elastyczności. Ponadto, wdzięczność ma także związek ze stanem zdrowia fizycznego i długością życia (Danner i in. 2001).

2. Opis zagadnienia

W literaturze wdzięczność rozpatrywana jest na różne sposoby, jako emocja i nastrój, ale przede wszystkim jako cecha. Wskazuje się na jej istotę, naturę, a także elementy składowe oraz związki w jakie wchodzi z innymi cechami psychicznymi oraz zjawiskami i zachowaniami (Emmons i in. 2003). Badacze analizują także przeżywanie i wyrażanie wdzięczności, sposoby jej wzbudzania oraz wpływ na funkcjonowanie fizyczne i psychiczne człowieka (Enko 2013). Istnieje też grupa analiz skupiających się wokół zastosowań praktycznych wdzięczności i sposobów jej praktykowania (Kaczmarek i Drązkowski 2013).

Analizatury wdzięczności, pozwala na wyłonienie trzech stanowisk badaczy. Pierwsze z nich dotyczy rozpatrywania wdzięczności jako emocji, pojedynczej i krótkotrwałej charakteryzującej się pozytywnym afektem. Emocja ta ma być bezpośrednią reakcją na doznana korzyść mającą źródło zewnętrzne lub wewnętrzne w przypadku wdzięczności wobec samego siebie. Wdzięczność opiera się na poznawczym aspekcie docenienia źródła korzyści i wzbudzeniu chęci odwzajemnienia się (Gruszecka 2015). Prawdopodobieństwo wzbudzenia wdzięczności jest tym większe, im większą wartość ma otrzymana korzyść ma dla obdarowywanego, a jednocześnie jest bezinteresowna po stronie obdarowywanego, przynajmniej w percepcji obdarowywanego (McCullough i in. 2001). Nie są to jednak warunki konieczne, aby wdzięczność się pojawiła. Jest ona emocją pożądaną społecznie, ponieważ dzięki niej można spodziewać się wzajemności. Osoba która działa na rzecz innego człowieka odczuwa pewnego rodzaju satysfakcję, dostrzegając oznaki wdzięczności, a osoba doświadczająca tego uczucia z pewnością będzie skłonna pomóc nie tylko temu, kto wywołał uczucie wdzięczności. Jest to zatem ważny mechanizm społeczny, służący przede wszystkim współdziałaniu, a także, pośrednio przyczyniający się zapewne do przetrwania. W ten sposób można także tłumaczyć fakt, że jednostki o wyższej wdzięczności żyją dłużej.

Drugie stanowisko ma związek z ujmowaniem wdzięczności w kategoriach nastroju, a zatem stanu utrzymującego się dłużej, niż pojedyncza emocja, jednak nietrwałego. Tak rozumiana wdzięczność definiowana jest jako reakcja na otrzymaną korzyść lub prezent, cechująca się pozytywnym afektem, powiązaniem z przyjemnością i uznaniem (Peterson i Seligman 2005; 2007). Zwolennicy tego ujęcia wymieniają cztery wymiary wdzięczności, odnoszące się do natury wdzięczności: 1) natężenie, z jakim doświadczana jest emocja wdzięczności; 2) jak często osoba doświadcza i wzbudza w sobie wdzięczność, jaki jest też próg bodźca wywołującego daną emocję, ponieważ od tego zależy częstotliwość odczuwania wdzięczności; 3) docenianie ludzi i rzeczy; 4) wszystkie wymiary opisujące wdzięczność jako emocję są zależne wprost proporcjonalnie od poziomu wdzięczności dyspozycyjnej rozumianej jako cechy.

Trzeci pogląd na naturę wdzięczności, dotyczy sfery dyspozycyjnej i klasyfikuje wdzięczność jako cechę, co może mieć poparcie w korelacjach wdzięczności dyspozycyjnej z niektórymi cechami osobowości (Emmons i in. 2003; Seligman 2005), np. ekstrawersją i otwartością na nowe doświadczenia. W ten sposób ujmowana wdzięczność jest częścią orientacji polegającej na skupieniu na percepcji i docenianiu pozytywnych aspektów życia jednostki (Wood i in. 2010). W tym ujęciu wdzięczność jest postrzegana jako cecha, która różnicuje ludzi ze względu na natężenie przeżywania pozytywnej emocji wdzięczności – im wyższy poziom dyspozycyjnej wdzięczności, tym osoba silniej przeżywa każdą dostrzeżoną okazję do wzbudzenia w sobie tego uczucia oraz dostrzega więcej takich okazji. Kolejnymi aspektami wdzięczności jako cechy jest koncentracja na posiadanych zasobach, zamiast brakach, szczególnie zachwyty drobnymi rzeczami, docenianie innych osób oraz przejawów ich życzliwości, zachowania ukierunkowane na wyrażanie wdzięczności, jej wzbudzanie, a także pielęgnowanie pozytywnego afektu, gdy już wystąpi – przedłużanie jego trwania, koncentracja na „tu i teraz” oraz kontemplacja stanu obecnego, docenianie tego, co dzieje się i jest w chwili obecnej (Wood i in. 2010).

Zdrowie według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) – „to stan pełnego fizycznego, umysłowego i społecznego dobrostanu. W ostatnich latach definicja ta została uzupełniona o sprawność do prowadzenia produktywnego życia społecznego i ekonomicznego, a także o wymiar duchowy” (https://www.doz.pl/czytelnia/a14345-Czym_wlasciwie_jest_zdrowie).

Zachowania zdrowotne to natomiast ogół zachowań wpływających na stan zdrowia w sposób pozytywny lub negatywny i tak przyjmujemy w tej pracy, jednakże niektórzy badacze uważają, że termin ten można utożsamić z zachowaniami prozdrowotnymi. Zachowania prozdrowotne obejmują specyficzną aktywność jednostki ukierunkowaną na osiągnięcie dobrostanu biologiczno – fizycznego, psychicznego oraz społecznego (Heszen i Sęk 2007). W koncepcjach zdrowia istnieje kierunek, który podkreśla znaczenie nie tylko podejmowanych zachowań zdrowotnych, ale także stylu życia, który jest względnie trwały i zorientowany prozdrowotnie. W tym przypadku prozdrowotny styl życia zwraca szczególną uwagę na ważność takich dyspozycji jak dążenie do wzrostu duchowego, branie odpowiedzialności za swoje zdrowie, utrzymywanie satysfakcjonujących relacji interpersonalnych oraz społecznych, zarządzanie emocjami i radzenie sobie ze stresem a także podejmowanie aktywności fizycznej i sposób odżywiania (Aghamolae i Ghanbarnejad 2015). Jednym z wartych uwagi modeli zachowań zdrowotnych mających odzwierciedlenie w koncepcjach stylu życia promującego zdrowie jest model przekonań zdrowotnych. Jest to najstarszy z modeli zachowań zdrowotnych, mający wyjaśniać, w jaki sposób kształtuje się u jednostki chęć podejmowania takich zachowań (Heszen i Sęk 2007). Model ten w zasadzie opiera się na psychologicznej teorii podejmowania decyzji. Na podstawie przekonania osoby wynikającego z jej spostrzeżeń na temat własnej podatności na zachorowanie oraz stopnia negatywnych skutków możliwego zachorowania wpływa bezpośrednio na przekonanie o zagrożeniu dla zdrowia. Funkcją użyteczności danego zachowania jest bilans korzyści, jakie może zyskać jednostka z podjęcia danego zachowania oraz przezwyciężenia przeszkód, jakie musi pokonać w związku z tym zachowaniem i spostrzegane zagrożenie chorobą. Jeśli dodatkowo wystąpią jakieś czynniki pośredniczące, wpływające na poznawczą ocenę sytuacji oraz zmianę przekonania o zagrożeniu dla zdrowia, na przykład akcje profilaktyczne, obserwowanie jak osoby z otoczenia zmagają się z podobną chorobą lub trudnościami zdrowotnymi i tym podobne, prawdopodobieństwo wystąpienia aktywności prozdrowotnej jest wyższe (źródło).

3. Przegląd literatury

Doniesienia z badań pokazują, że wdzięczność jest pozytywnie powiązana z satysfakcją z życia (Emmons i McCoulough 2003). Osoby z wyższym poziomem wdzięczności jako cechy prezentują większą odporność na sytuacje trudne poprzez większą preżność psychiczną, ponieważ wykorzystują bardziej adaptacyjne sposoby radzenia sobie ze stresem (Wood i in. 2010). Ma to bezpośredni wpływ na zdrowie, ponieważ wiele chorób przewlekłych i cywilizacyjnych wynika pośrednio lub bezpośrednio z nieumiejętności radzenia sobie ze stresem. Brak adaptacyjnych i skutecznych sposobów radzenia sobie z sytuacjami trudnymi, wyzwaniem oraz z emocjami może prowadzić do niekorzystnych zmian fizjologicznych związanych z dużym napięciem emocjonalnym. Nagromadzone napięcie w organizmie niekorzystnie wpływa na gospodarkę hormonalną, czyli na substancje biologiczne, sprawujące kontrolę nad ważnymi funkcjami dla zdrowia i życia w organizmie. Ponadto nieumiejętność radzenia sobie z emocjami w sposób sublimacyjny może prowadzić do zachowań anty zdrowotnych, takich jak palenie papierosów, przejadanie się lub brak apetytu, nadmierne spożywanie kawy, alkoholu, sięganie po narkotyki i innych niebezpiecznych dla zdrowia zachowań. Konsekwencją wystąpienia zachowań antyzdrowotnych, które mają być sposobem na doraźne poradzenie sobie z problemami i nieprzyjemnymi emocjami, są zwykle problemy ze zdrowiem. W długoterminowej perspektywie każde z nich pociąga za sobą konsekwencje zdrowotne. Także emocje pozytywne o dużym nasileniu mogą powodować wzrost napięcia u osób, które nie posiadają adaptacyjnych sposobów radzenia sobie.

Większe natężenie wdzięczności jest także związane z wyższym optymizmem życiowym i nadzieją (Jackowska i in. 2016). Są to cechy, które mogą bezpośrednio wpływać na parametry fizjologiczne organizmu, przez co w dłuższej perspektywie pozostają w ścisłym związku ze zdrowiem. Ponadto, osoby z wyższym poziomem wdzięczności jako cechy prezentują także wyższą samoocenę i większą witalność (Seligman i in. 2005; Kaczmarek 2016; Kashdan i in. 2006; Froh i in. 2009; Peterson i in. 2007; Yurkewicz i Kashdan 2009). Wymienione cechy wskazują na potencjalnie wysoki poziom przekonania o własnej skuteczności, a wraz z optymizmem i nadzieją oraz cechami osobowości –ekstrawersją i otwartością na nowe doświadczenia (Emmons i in. 2003; Seligman 2005),

pozwalają sądzić, że osoba o wysokim poziomie wdzięczności dyspozycyjnej częściej będzie podejmowała nowe wyzwania, poszukiwała zadań, w których mogłaby się sprawdzić oraz osiągała w nich sukcesy (Kashdan i in. 2006). Z kolei osoba, która odnosi więcej sukcesów realizuje się życiowo, odczuwa satysfakcję ze swoich osiągnięć, co prowadzi do ponownego odczuwania wdzięczności. Okazuje się ponadto (McCullough i in. 2001; Gruszecka 2015), że wdzięczność ta kierowana jest nie tylko do siebie, ale także na zewnątrz, w kierunku osób bliskich oraz takich, które przyczyniły się do osiągnięcia sukcesu i wobec sił wyższych. Kolejny przypływ pozytywnych emocji związanych z odniesionym sukcesem i przeżywaniem oraz wyrażaniem wdzięczności utwierdza osobę w poczuciu skuteczności i kompetencji, utrzymuje pozytywną samoocenę, optymizm i daje nadzieję na następne sukcesy, co z kolei prowadzi do odczuwania większej satysfakcji z życia (Peterson i in. 2007). Przy czym warto dodać, że osoby o wysokim poziomie wdzięczności znacznie częściej i łatwiej dostrzegają okazje do odczuwania wdzięczności i częściej niż inni doceniają pozytywne skutki działań swoich i innych osób, dlatego prawdopodobnie częściej też dokonują percepcji swoich osiągnięć w kategoriach sukcesu.

Ponadto wyrażanie wdzięczności bezpośrednio pozytywnie wpływa na fizjologiczne parametry sercowo-naczyniowe (Enko 2013), ale tylko w przypadku, jeśli podjęta aktywność ukierunkowana na wyrażenie wdzięczności jest spostrzeganą przez jednostkę w kategoriach wyzwania, a nie zagrożenia, co bezpośrednio wiąże się także z wewnętrzną motywacją do podejmowania tego rodzaju zachowań. Oznacza to, że osoby o wyższym poziomie dyspozycyjnej wdzięczności będą spostrzegały zadania mające na celu wzbudzenie i wyrażanie wdzięczności bardziej jako wyzwanie, w kategoriach pozytywnych, niż jako zagrożenie oraz będą czerpały z takich właśnie aktywności i zachowań więcej korzyści, w tym zdrowotnych.

Wdzięczność jest bezpośrednio związana ze spostrzeganiem określonych sytuacji w specyficzny sposób, co powoduje, że można ją ćwiczyć. Zgodnie z motywacyjnym modelem pozytywnych interwencji (Kaczmarek i Drażkowski 2013) jest ona bowiem zachowaniem, które może zostać zautomatyzowane. Dlatego też dostępne programy profilaktyczne w zakresie czego??? powinny skupiać się na pogłębianiu przeżywania wdzięczności oraz jej wyrażania i ćwiczenia, ponieważ, jak wykazano, ma ona bezpośrednie oraz pośrednie pozytywne skutki dla zdrowia oraz podejmowania zachowań zdrowotnych.

4. Podsumowanie

Wdzięczność jest rozpatrywana w literaturze jako emocja, nastrój lub cecha. Jako dyspozycja pozostaje w relacji o charakterze pozytywnym z szeregiem ważnych cech, także osobowościowych, co wskazuje na jej powiązania ze stałymi cechami charakteru i przemawia za traktowaniem wdzięczności jako cechy dyspozycyjnej. Zdrowie człowieka powinniśmy rozpatrywać w kategoriach biologiczno-fizjologicznych, psychologicznych oraz społecznych, a także zwracać uwagę na ważne aspekty utrzymywania dobrostanu. Kluczowymi zmiennymi, które należy uwzględnić w przypadku całościowego ujmowania zdrowia i dobrostanu na poziomie psychologicznym są samoocena, satysfakcja z życia, samorealizacja i wzrost duchowy. W literaturze obserwujemy coraz więcej doniesień o tym, że na zdrowie bardzo duży wpływ mają czynniki psychologiczne, które pośrednio zależą także od czynników społecznych, co oznacza, że aby jednostka mogła cieszyć się dobrym zdrowiem, musi zaspokoić swoje potrzeby psychologiczne. Zależność tę można bezpośrednio obserwować w przypadku chorób psychosomatycznych, kiedy nagromadzone napięcie uwalnia się w postaci objawów somatycznych. Ponadto zdrowie zależy także od stylu życia i podejmowanych zachowań zdrowotnych. Wszystkie te czynniki odgrywają ważną rolę w utrzymywaniu zdrowia oraz dobrostanu.

Wdzięczność dyspozycyjna pozwala na szersze odczuwanie wdzięczności jako emocji – częstsze jej wzbudzenie, wyrażanie, utrzymywanie oraz dostrzeganie większej liczby okazji ku temu, aby tę emocję odczuwać i wyrażać. Wzbudzenie, ćwiczenie i praktykowanie wdzięczności można rozpatrywać jako zachowanie zdrowotne na swoistym meta-poziomie aktywności zdrowotnych, niejako drogę prowadzącą do lepszego samopoczucia fizjologicznego, psychicznego, a także ku nawiązaniu lepszych relacji interpersonalnych. Tak ujmowanej wdzięczności, pomimo że jest ona w dużej mierze uwarunkowana dyspozycyjnie, można się nauczyć i ją ćwiczyć, a wtedy stanie się

nawykiem, inaczej mówiąc, zachowaniem prozdrowotnym, które w konsekwencji będzie prowadziło do pozytywnych regulacji zdrowotnych na wszystkich trzech poziomach (model bio-psycho-społeczny) oraz do dobrostanu.

5. Literatura

- Aghamolaei T, Ghanbarnejad A (2015) Validity and reliability of the Persian health-promoting lifestyle profile II questionnaire. *Journal of Research & Health*.
- Danner DD, Snowdon DA, Friesen WV (2001) Positive emotions in early life and longevity: Findings from the nun study. *Journal of Personality and Social Psychology* 80: 804–813.
- Day G, Robert G, Rafferty AM (2020) Gratitude in Health Care: A Meta-narrative Review. *Qualitative health research* 30(14): 2303-2315.
- Emmons RA, McCullough ME, Tsang JA (2003) The assessment of gratitude.
- Enko J (2019). Rozszerzenie motywacyjnego modelu pozytywnych interwencji: reakcje fizjologiczne związane z wyrażaniem wdzięczności i ich wpływ na zdrowie. Opublikowana praca doktorska, źródło: <https://repozytorium.amu.edu.pl/bitstream/10593/25125/1/Enko%20Jolanta%20praca%20doktorska.pdf>
- Froh JJ, Kashdan TB, Ozimkowski KM, Miller N (2009) Who benefits the most from a gratitude intervention in children and adolescents? Examining positive affect as a moderator. *The journal of positive psychology* 4(5): 408-422.
- Froh JJ, Yurkewicz C, Kashdan TB (2009) Gratitude and subjective well-being in early adolescence: Examining gender differences. *Journal of adolescence* 32(3): 633-650.
- Gruszecka E (2015) Appreciating gratitude: Is gratitude an amplifier of well-being? *Polish Psychological Bulletin*.
- Heszen I, Sęk H (2007) *Psychologia zdrowia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 10: 160-176.
- Jackowska M, Brown J, Ronaldson A, Steptoe A (2016) The impact of a brief gratitude intervention on subjective well-being, biology and sleep. *Journal of health psychology* 21(10): 2207-2217.
- Jans-Beken L, Jacobs N, Janssens M, Peeters S, Reijnders J, Lechner L, Lataster J (2020) Gratitude and health: An updated review. *The Journal of Positive Psychology* 15(6): 743-782.
- Kaczmarek ŁD (2016) Pozytywne interwencje psychologiczne. Dobrostan a zachowania intencjonalne. Poznań: Wydawnictwo Zysk i S-ka.
- Kaczmarek ŁD, Drażkowski D (2013) Pozytywne interwencje a teoria zachowania planowanego- wyjaśnianie i kształtowanie intencji związanych z poprawą własnego dobrostanu. *Przegląd Psychologiczny* 12.
- Kashdan TB, Uswatte G, Julian T (2006) Gratitude and hedonic and eudaimonic well-being in Vietnam war veterans. *Behaviour Research and Therapy*: 44(2): 177-199.
- McConnell T (2016) Gratitude's value. Perspectives on gratitude: An interdisciplinary approach, 13-26.
- Peterson C, Ruch W, Beermann U, Park N, Seligman ME (2007) Strengths of character, orientations to happiness, and life satisfaction. *The journal of positive psychology* 2(3): 149-156.
- Seligman ME, Steen TA, Park N, Peterson C (2005) Positive psychology progress: empirical validation of interventions. *American psychologist* 60(5): 410.
- Shaw J (2013) Gratitude, self-assessment, and moral community. *The Journal of Value Inquiry* 47(4): 407-423.
- Wood AM, Froh JJ, Geraghty AW (2010) Gratitude and well-being: A review and theoretical integration. *Clinical psychology review* 30(7): 890-905.
- Yoshimura SM, Berzins K (2017) Grateful experiences and expressions: The role of gratitude expressions in the link between gratitude experiences and well-being. *Review of Communication* 17(2): 106-118.