

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Część II



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2019

Redakcja naukowa

dr inż. Jędrzej Nyćkowiak, UPP

dr hab. Jacek Leśny prof. UPP

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-66139-18-3)

ISBN (wydanie online 978-83-66139-95-4)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-66139-96-1)

Ilość znaków w książce: 682 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 17.1

Data wydania: kwiecień 2019

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. Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych 8.1 (MoCA 8.1) – narzędzie w ocenie łagodnych zaburzeń funkcji kognitywnych	7
<i>Martyna Andreew, Monika Kokot</i>	
2. Nadużywanie substancji psychoaktywnych w schizofrenii	14
<i>Izabela Banaszekiewicz, Grażyna Biata, Marta Kruk-Słomka</i>	
3. Związki halucynogenne w terapii depresji	21
<i>Joanna L. Bąk, Monika Małyszczek, Ewa Gibuła, Jolanta H. Kotlińska, Ewa Kędzierska</i>	
4. Efedryna i pseudoefedryna - użycie medyczne i pozamedyczne	27
<i>Joanna Bąk, Monika Małyszczek, Natalia Zawisza, Ewa Gibuła, Jolanta Orzelska-Górka, Ewa Kędzierska</i>	
5. Witamina D i jej wpływ na organizm człowieka	34
<i>Katarzyna Bonio, Magdalena Chęć, Izabela Borkowska</i>	
6. Zaburzenia językowe w chorobie alkoholowej - egzemplifikacja	41
<i>Ciszewska-Psujek Urszula</i>	
7. Uzależnienie od alkoholu – diagnoza, klasyfikacje, terminologia. Przegląd literatury	49
<i>Ciszewska-Psujek Urszula</i>	
8. Dziurawiec zwyczajny jako lek o wielokierunkowym działaniu	56
<i>Dobros Natalia</i>	
9. Antybiotykooporność jako wiodący problem naszych czasów	63
<i>Monika Drózd, Dominik Straszak, Gabriela Widelska, Aleksandra Dymek, dr hab. n.farm. Monika Pitucha</i>	
10. Probiotyki – właściwości lecznicze, zastosowanie i znaczenie w medycynie	68
<i>Monika Drózd, Dominik Straszak, Gabriela Widelska, Aleksandra Dymek</i>	
11. Lecznictwo uzdrowiskowe w systemie zdrowotnym oraz systemie zabezpieczenia społecznego w warunkach polskich	76
<i>Mateusz Grajek, Dorota Szałabska, Karolina Sobczyk, Karolina Jędrzysek, Sylwia Jaruga</i>	
12. Żywnienie osób starszych a schorzenia wieku podeszłego	84
<i>Mateusz Grajek, Dorota Szałabska, Karolina Sobczyk, Karolina Jędrzysek, Sylwia Jaruga</i>	
13. Działanie olejków eterycznych: neroli, bergamotki, lawendy i rumianku rzymskiego w odpowiedzi na stres	91
<i>Jadwiga Lula</i>	
14. Bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w farmakoterapii bólu	97
<i>Maciąg Monika, Kowalczyk Joanna, Wronikowska Olga, Budzyńska Barbara</i>	
15. Zasadność stosowania opioidów w dobie kryzysu opioidowego	104
<i>Maciąg Monika, Wronikowska Olga, Kowalczyk Joanna, Budzyńska Barbara</i>	
16. Choroby autoimmunologiczne w kontekście dymorfizmu układu immunologicznego u kobiet i mężczyzn	111
<i>Sebastian Mertowski, Krzysztof Gosik, Ewelina Grywalska, Jacek Roliński, Wojciech Załuska</i>	
17. Wpływ działania wybranych składowych układu immunologicznego na układ nerwowy oraz zachowanie człowieka	117
<i>Sebastian Mertowski, Krzysztof Gosik, Ewelina Grywalska, Jacek Roliński, Wojciech Załuska</i>	
18. Lecznicza rola kannabinoidów w zaburzeniach neurologicznych.	124
<i>Bartosz Miciński</i>	

- 19. Zaburzenie z napadami objadania się - zwyczaje żywieniowe a stan psychiczny pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku** 130
Joanna Peplińska-Miąskowska, Hubert Wichowicz
- 20. Wpływ czynników społeczno-ekonomicznych na wielkość rodziny w Polsce okresu industrializacji. Część 1. Rola wyznania i statusu społecznego** 138
Helena M. Repczyńska
- 21. Wpływ czynników społeczno-ekonomicznych na wielkość rodziny w Polsce okresu industrializacji. Część 2. Rola narodowości i migracji** 146
Helena M. Repczyńska
- 22. Organizacja opieki dla osób z otępieniem typu alzheimerowskiego w Polsce** 154
Magdalena Rewerska, Mariola Król
- 23. Dopamina jako neuroprzekaźnik i jej receptory** 160
Stępnicki Piotr, Kondej Magda, Żuk Justyna, Kaczor Agnieszka A.
- 24. Choroba Parkinsona - patomechanizm i leczenie** 166
Stępnicki Piotr, Żuk Justyna, Kondej Magda, Kaczor Agnieszka A.
- 25. Diagnostyka i klasyfikacja epizodów depresyjnych** 172
Straszak Dominik, Drózd Monika, Dymek Aleksandra, Widelska Gabriela, dr Tabin Mateusz, prof. dr hab. Matosiuk Dariusz
- 26. Farmakoterapia depresji** 178
Straszak Dominik, Drózd Monika, Dymek Aleksandra, Widelska Gabriela, dr Tabin Mateusz, prof. dr hab. Matosiuk Dariusz
- 27. Zachowania zdrowotne dzieci w wieku szkolnym – badania wstępne** 184
Natalia Świątoniowska, Paulina Tylak, Kathie Sarzyńska, Anna Rozensztrauch
- 28. Wpływ lęku i depresji na poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych pacjentów z cukrzycą typu 2** 192
Natalia Świątoniowska, Ewelina Bartosiak

Przedmowa

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

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

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

Redakcja

1. Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych 8.1 (MoCA 8.1)

– narzędzie w ocenie łagodnych zaburzeń funkcji kognitywnych

Montreal Cognitive Assessment 8.1 (MoCA 8.1) - a tool in the evaluation of mild disorders of cognitive functions

Martyna Andreew⁽¹⁾, Monika Kokot⁽²⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: Teresa Kokot

Martyna Andreew: martyna.andreew@med.sum.edu.pl

Słowa Kluczowe: dysfunkcje neuropoznawcze, test przesiewowy, rozpoznanie

Streszczenie

Demencja jest przewlekłym, ewaluującym zespołem objawów spowodowanych zmianami destrukcyjnymi w mózgu. Może wystąpić w każdym wieku, częściej jednak występuje u osób starszych. Najczęstszą manifestacją jest choroba Alzheimera, która stanowi 60-70% przypadków zachorowań. Według The American Psychiatric Association (DMS-5 2013), zaburzenia poznawcze można sklasyfikować jako ciężkie zaburzenia neuropoznawcze (*Major Neurocognitive Disorder – major NCD*) oraz łagodne zaburzenia neuropoznawcze (*Mild Neurocognitive Disorder – mild NCD*). NCD w postaci łagodnej odznacza się dysfunkcją jednej lub wielu domen - uwagi, funkcji wykonawczych, uczenia się, pamięci, języka, percepcji motorycznej oraz poznania społecznego. Analiza funkcjonalności i wiarygodności jest najistotniejsza przy wyborze testu, na co wskazuje Evidence-based Medicine (EBM). „Mental Health Action Plan” na lata 2013-2020 wskazuje, że otepienie jest priorytetem zdrowia publicznego.

Celem tej pracy było przedstawienie najnowszej Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych 8.1 (MoCA 8.1 - *Montreal Cognitive Assessment 8.1*) standardowej, która jest dostępna w polskiej wersji językowej (www.mocatest.org).

1. Wstęp

Demencja jest przewlekłym, postępującym zespołem objawów spowodowanych zmianami destrukcyjnymi w mózgu. Może wystąpić w każdym wieku, częściej jednak występuje u osób starszych. Przyczynia się do niepełnosprawności oraz uzależnienia osób starszych na całym świecie. Jest to schorzenie mające wymiar fizyczny, psychologiczny, społeczny i ekonomiczny. Oddziałuje na opiekunów, rodziny i całe społeczeństwo. Wiąże się z wykluczeniem społecznym oraz stygmatyzacją (WHO 2016; WHO 2012).

Światowa Organizacja Zdrowia opublikowała „Mental Health Action Plan” na lata 2013-2020. W dokumencie tym, oprócz takich schorzeń, takich jak epilepsja, uzależnienie od alkoholu i substancji, znalazła się demencja, jako znaczący problem dotyczący zdrowia psychicznego (WHO 2013).

Jak podaje mhGAP (*Mental Health Gap Action Programme*) Intervention Guide - for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings, Version 2.0, demencja jest priorytetową jednostką chorobową, którą można scharakteryzować poprzez:

- upośledzenie funkcji poznawczych lub problemy z pamięcią (poważne zapominanie) i orientacją (świadomość czasu, miejsca i osoby);
- problemy z nastrojem lub zachowaniem, takie jak apatia (pojawiające się niezainteresowanie) lub drażliwość;
- utratę kontroli emocjonalnej (łatwe wpadanie w zdenerwowanie, drażliwość lub płaczliwość);

- trudności w wykonywaniu zwykłej pracy, zajęć domowych lub funkcji społecznych.

Schorzenie wiąże się z zaburzeniami w zakresie funkcji umysłowych, osobowości, a także zachowania osoby chorej. Normalne funkcjonowanie i wykonywanie codziennych czynności staje się powoli utrudnione lub wręcz nierealne. Dochodzi do pogorszenia funkcji poznawczych i zwykle zaburzenia czynności, takich jak mycie, ubieranie się, jedzenie, higienę osobistą, czy czynności higieniczne (WHO 2016).

Demencja nie stanowi składowej prawidłowego starzenia się. Najczęstszą manifestacją pozostaje choroba Alzheimera, która stanowi 60-70% przypadków, jednakże do niej może przyczynić się wiele chorób, w tym również uszkodzenia mózgu. Można wyróżnić: otępienie naczyniowe, demencję z ciałami Lewy'ego i otępienie czołowo-skroniowe. Granice między podtypami są niewyraźne i często występują formy mieszane (WHO 2016; WHO 2012).

Wyróżnia się kilka etapów schorzenia: wczesne stadium – pierwszy rok lub dwa pierwsze lata, środkowe stadium – od drugiego do czwartego lub piątego roku choroby, późne stadium – piąty rok choroby lub później (WHO 2012). Poszczególne stadia manifestują się w określony sposób, co prezentuje Tab. 1.

W roku 2012 demencja została określona przez WHO jako priorytet zdrowia publicznego ze względu na znaczący wzrost zachorowań. W 2010 liczba osób z demencją stanowiła 35,6 miliona na całym świecie. W roku 2030 liczba ta ma wynosić 65,7 miliona, a 2050 roku już 115, 4 miliona. Łączna liczba nowych przypadków demencji na całym świecie to prawie 7,7 miliona, co oznacza że rozpoznaje się ją co 4 sekundy. Całkowite szacunkowe koszty demencji na całym świecie wyniosły 604 miliardów \$ w 2010 roku. Ogromne nakłady finansowe stanowią wyzwanie dla sektorów ochrony zdrowia, między innymi dlatego, że chorzy żyją długie lata od wystąpienia pierwszych objawów choroby (WHO 2012).

Osoby dotknięte stanami demencywnymi mogą bagatelizować pojawiające się manifestacje kliniczne i inne ich objawy, podobnie, jak i bliscy chorych. Na chwilę obecną nie ma lekarstwa, które okazałoby się skuteczne w tego typu przypadkach, należy jednak mieć na uwadze, że wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia wspomagającego ma kluczowe znaczenie. Dzięki temu jakość życia osób z demencją, a także ich rodzin może ulec znaczącej poprawie, w tym zdrowie fizyczne, funkcje kognitywne, dobre samopoczucie osoby chorej może być optymalizowane (WHO 2016).

Według The American Psychiatric Association, które opublikowało w 2013 roku wydanie 5. (DSM-5), zaburzenia poznawcze można sklasyfikować jako:

- ciężkie zaburzenia neuropoznawcze (*Major Neurocognitive Disorder* – major NCD);
- łagodne zaburzenia neuropoznawcze (*Mild Neurocognitive Disorder* – mild NCD).

Pierwszy rodzaj zaburzeń stanowi przesłankę demencji, drugi z kolei, to zaburzenia kognitywne bez cech demencji, które można uznać za zbliżone do łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (*Mild Cognitive Impairment* – MCI) (Jeste i in. 2013). MCI są określane jako zmiany w funkcjach wyższych mózgu, lecz nie aż tak zaawansowane i wyraźne, aby istotnie ograniczać funkcjonowanie chorego (Estrada-Orozco i in. 2018).

NCD w postaci łagodnej odznaczają się dysfunkcją jednej lub wielu domen - uwagi, funkcji wykonawczych, uczenia się, pamięci, języka, percepcji motorycznej oraz poznania społecznego. Etap ten stanowi przejście od fizjologicznego starzenia się do ciężkich NCD. Łagodne NCD mogą mieć różne manifestacje kliniczne, co sprawia, że ich etiologia pozostaje zróżnicowana. Przyczyniać się mogą do tego zmiany w centralnym układzie nerwowym (CUN) (Sokołowska i in. 2018).

Podążając za DSM-5, można wyróżnić 10 przyczyn łagodnych NCD: chorobę Alzheimera, otępienie czołowo-skroniowe, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie naczyniowe, urazowe uszkodzenie mózgu, zażywanie leki, zakażenie HIV, chorobę prionową, chorobę Parkinsona, chorobę Huntingtona (Jeste i in. 2013).

Od 3 do 22% osób, biorąc pod uwagę wiek i przyczyny, zapada na łagodne NCD, natomiast częstotliwość w ciągu roku to od 1 do 6% (Sokołowska i in. 2018). Dane pochodzące z Głównego Urzędu Statystycznego, opublikowane jako „Sytuacja demograficzna osób starszych i konsekwencje starzenia się ludności Polski w świetle prognozy na lata 2014–2050”, sugerują, iż udział osób w wieku

starszym po 65. roku życia w polskim społeczeństwie będzie systematycznie się zwiększać, co może pociągnąć za sobą zwiększenie częstotliwości występowania łagodnych NCD. Udział osób starszych na rok 2050 szacuje się na 32,7% (GUS 2014).

Tab. 1 Objawy okresów otępienia (WHO 2012)

Wczesne stadium	Środkowe stadium	Późne stadium
Stanie się zapominalskim, zwłaszcza, jeśli chodzi wydarzenia niedawne.	Stanie się bardzo zapominalskim, zwłaszcza odnośnie ostatnich wydarzenia i imion ludzi.	Chory zwykle nieświadomy czasu i miejsca.
Trudności z komunikacją, takie jak trudności ze znalezieniem słów.	Trudności ze zrozumieniem czasu, daty, miejsca wydarzenia; chory może zgubić się w domu, jak również w społeczności.	Trudność w zrozumieniu tego, co dzieje się wokół.
Zagubienie w znanych miejscach.	Rosnące trudności z komunikacją (mowa i zrozumienie).	Niemożność rozpoznania krewnych, przyjaciół i znanych przedmiotów.
Brak poczucia czasu, w tym pory dnia, miesiąca, roku, pory roku.	Potrzebna pomoc w zakresie higieny osobistej (toaleta, mycie, ubieranie się).	Niemożność jedzenia bez pomocy; możliwe trudności w połykaniu.
Trudności w podejmowaniu decyzji i gospodarowaniu finansami.	Niemożność w przygotowaniu żywności, gotowaniu, sprzątaniu, robieniu zakupów.	Rosnąca potrzeba wsparcia przy czynnościach typu kąpiel i toaleta.
Trudności w wykonywaniu złożonych czynności domowych.	Niezdolność do samodzielnego życia bez odpowiedniego wsparcia.	Możliwe nietrzymanie moczu i/lub stolca.
Nastroj i zachowanie: mniejsza aktywność i motywacja, utrata zainteresowania aktywnością, hobby; zmiany nastroju, w tym depresja lub lęk; czasami reagowanie w sposób gniewny lub agresywny.	Zmiany zachowań mogą obejmować: błądzenie; powtarzające się pytania; wyzywanie; niesamodzielnosc; zaburzenia snu; halucynacje (widzenie lub słyszenie rzeczy, których nie ma).	Zmiana w mobilności, chory może nie być w stanie chodzić lub ograniczać się do wózka inwalidzkiego lub łóżka.
Wczesne stadium	Środkowe stadium	Późne stadium
	Niewłaściwe zachowanie w domu lub w społeczności (na przykład odhamowanie, agresja).	Zmiany zachowań mogą eskalować i obejmować: agresję wobec opiekuna; niewerbalne pobudzenie (kopanie, uderzanie, krzyczenie lub jęczenie).
		Niezdolność do znalezienia drogi do domu.

W Komunikacie Komisji dla Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie europejskiej inicjatywy dotyczącej choroby Alzheimera i pozostałych demencji zapisano, że wczesna diagnostyka

NCD pozwala na wdrożenie skuteczniejszych metod terapeutycznych, tym samym na spowolnienie przebiegu późniejszego etapu choroby, co z kolei może pozwolić na opóźnienie umieszczania chorych w zakładach opieki długoterminowej, co niesie za sobą zmniejszenie kosztów opieki nad tymi pacjentami (Komisja Wspólnot Europejskich 2009).

Wstępna diagnostyka NCD opiera się na wykonaniu określonych testów przesiewowych oceniających aktywność wyższych funkcji korowych. Zapewniają one obiektywizm w kontekście określenia sprawności neuropsychicznej, stanowią wstęp do diagnostyki różnicowej, to jest przypadków z NCD oraz bez NCD, dzięki nim realnie staje się określenie deficytów, na skutek zaobserwowanych dysfunkcji (Sokołowska i in. 2018).

2. Cel pracy

Celem tej pracy było przedstawienie najnowszej Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych 8.1 (MoCA 8.1 - *Montreal Cognitive Assessment 8.1*) standardowej, która jest dostępna w polskiej wersji językowej (www.mocatest.org).

Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych 8.1

Wczesne wykrycie demencji ma niemałe znaczenie, w związku, z czym potrzebne stają się szybkie i skuteczne testy. Jednym z testów pozostaje montrealska skala, która stanowi alternatywę dla powszechnego *Mini- Mental State Examination* (MMSE) (Nasreddine i in. 2005; Folstein i in. 1975).

MoCA jest testem ogólnodostępnym, bezpłatnym w różnych językach (w niektórych językach dostępnych jest kilka wersji testów, co umożliwia powtórzenie testu podczas oceny poznawczej pacjenta) (Horton i in. 2015).

Obszary poznawcze, które podlegają analizie, to: uwaga i koncentracja, funkcje wykonawcze, pamięć, funkcje językowe, funkcje wzrokowo – przestrzenne, myślenie koncepcyjne, zdolności kalkulacyjne i orientacja. Na wykonanie testu należy przeznaczyć mniej więcej 10 minut. 30 punktów, to najwyższa wartość punktowa, jaką badany może uzyskać badany, natomiast 26 punktów lub więcej, stanowi wynik uznawany za prawidłowy.

- Pierwszym badanym obszarem są **zdolności wzrokowo-przestrzenne**. Zadaniem badanego jest odpowiednie połączenie punktów w **Teście Łączenia Punktów**.

Badany powinien połączyć linią na przemian kolejne liczby i litery w porządku wzrastającym oraz wskazuje miejsce rozpoczęcia. Badany otrzymuje 1 punkt, jeśli bez błędu połączy: 1-A-2-B-3-C-4-D-5-E, bez krzyżowania linii ze sobą. Uzyskuje natomiast 0 punktów w przypadku, gdy popełni co najmniej 1 błąd, który nie zostanie od razu automatycznie skorygowany.

Do oceny zdolności wzrokowo-przestrzennych służy także zadanie dotyczące przerysowania figury (**sześcianu**) w sposób najdokładniejszy, jaki jest tylko możliwy, na polu poniżej figury wzorcowej. Poprawne wykonanie zadania gwarantuje uzyskanie 1 punktu. Wymagane jest aby rysunek był trójwymiarowy, wszystkie narysowane linie, które powinny być względnie równoległe i mieć zbliżoną długość (figura może mieć postać prostopadłościanu), nie powinny występować żadne dodatkowe linie.

Ostatnim zadaniem weryfikującym wymienione wyżej umiejętności jest **zegar**. Badany powinien narysować tarczę zegara, umieścić na niej godziny oraz narysować wskazówki tak, aby wskazywały godzinę 10 po 11. Za naniesienie poprawnych elementów (kontur, godziny oraz wskazówki) badany otrzymuje 1 punkt. Kontur: tarcza zegara to okrąg, ewentualnie okrąg z niewielkimi zniekształceniami. Godziny: zegar musi posiadać na tarczy wszystkie godziny, a także nie może ona posiadać zbędnych, dodatkowych liczb; muszą one także występować w prawidłowej kolejności; godziny muszą widnieć we właściwych ćwiartkach tarczy; można używać liczb rzymskich; liczby mogą być po zewnętrznej stronie okręgu. Wskazówki: na tarczy muszą znajdować się wskazówki godzinowa i minutowa oraz wskazówka minutowa musi być odpowiednio dłuższa od

godzinowej; wskazówki muszą być wewnątrz tarczy zegara i łączyć się w jej środku lub w jego pobliżu.

- W następnej części testu badany musi **nazwać** widoczne na rysunkach zwierzęta. Za każdą poprawną odpowiedź badany otrzymuje 3 punkty, po 1 za każde prawidłowo nazwane zwierzę: „wielbłąd” lub „dromader”; „lew”; „nosorożec”.
- W kolejnej części testu ocenie podlega **pamięć badanego**. Nie przyznaje się tu punktów. Badający odczytuje listę 5 wyrazów, w tempie 1 na sekundę. Badany ma je zapamiętać i powtórzyć (kolejność nie ma tu znaczenia). Przeprowadzający badanie zapisuje wyniki pacjenta oraz przeprowadza kolejno 2. próbę, a następnie po 5 minutach znowu prosi chorego o powtórzenie wyrazów.
- **Uwaga** pacjenta, jest oceniana poprzez powtórzenie przez badanego **5 cyfr wprost** oraz **3 cyfr wspak**. Każda z cyfr jest uprzednio odczytana w tempie 1 cyfra na sekundę. Za każdy poprawnie powtórzony ciąg cyfr przyznawany jest 1 punkt.

Czułość jest kolejnym sprawdzanym parametrem.

Kłaśnięcie przez pacjenta w dłonie ma nastąpić za każdym razem, gdy usłyszy w ciągu czytanych liter „A”. Tempo czytania - 1 litera na sekundę. Do uzyskania jest 1 punkt (przy braku błędów lub maksymalnie 1 błądzie).

Test **seryjnego odejmowania po 7** od 100. Badany może zdobyć maksymalnie 3 punkty (gdy udzieli 4-5 prawidłowych odpowiedzi), 2 punkty (gdy udzieli 2-3 poprawnych wyników) lub 1 punkt (przy 1 wyniku). Znaczenie ma każdy prawidłowo podany wynik odejmowania, bez względu na ewentualne wcześniejsze błędy w obliczeniach.

- **Język** jest sprawdzany w dwóch kategoriach: poprzez **powtarzanie zdań** oraz **fluencję słowną**. Zdania do powtórzenia, to: „Wiem tylko, że to Jan ma dzisiaj pomagać.” oraz „Kot zawsze chował się pod kanapą, gdy psy były w pokoju.” Przy ocenie wypowiedzi należy zwracać uwagę na każdy szczegół, na przykład ominięcie słów („tylko”, „zawsze”), zamiana (na przykład: ” Jan jest tym, który ma dzisiaj pomagać.”), użycie „chowa się”, zamiast „chowal się”, zmiana liczby pojedynczej na mnogą. Za każde zdanie powtórzone prawidłowo przyznawany jest 1 punkt. Fluencja słowna jest monitorowana poprzez prośbę wymienienia jak największej liczby słów, niebędących nazwami własnymi, słowami różniącymi się jedynie końcówką czy liczbami, rozpoczynających się na określoną literę (tu na „F”). Badany ma 60 sekund na przygotowanie zestawu słów, po czym badający zapisuje je na marginesie lub na dole strony. Za to zadanie należy się 1 punkt, gdy zostanie wymienionych 11 lub więcej wyrazów.
- Następnym obszarem badań funkcji poznawczych jest **myślenie abstrakcyjne**, inaczej **abstrahowanie**. W teście znajdują się 3 pary słów: banan-pomarańcza, pociąg-rower, linijka-zegarek. Pierwsza para jest demonstracyjna – na jej przykładzie należy naprowadzić badanego na tok rozumowania i istotę zadania. W poleceniu tym chodzi o odnalezienie cech wspólnych pod względem funkcjonalności wymienionych przedmiotów, bynajmniej odnośnie wyglądu. I tak, gdy badany nie wspomni o tym, że pierwsza para wyrazów to owoce, należy go naprowadzić, natomiast przy kolejnych parach nie wolno udzielać żadnych podpowiedzi. Ocenie podlegają tylko i wyłącznie ostatnie dwie pary wyrazów, po 1 punkcie za każdą.
- **Odroczone przypominanie** odwołuje się do wyrazów wymienianych uprzednio przez prowadzącego badanie. Wyrazy mają być przytoczone przez pacjenta prawidłowo, spontanicznie, bez wskazówek. Tylko wtedy za każde słowo należy się 1 punkt. Ważne, gdy chory nie jest w stanie odtworzyć listy, można użyć podpowiedzi, co pozwoli na uzyskanie wskazówki klinicznej odnośnie tego, czy osoba ma problem z upośledzonym odtwarzaniem (wynik może zostać poprawiony wskutek podpowiedzi), czy też z upośledzeniem kodowania (podpowieź w tym przypadku nie ma znaczenia). Podpowieź może polegać na podaniu kategorii semantycznej wyrazu, na przykład

odnośnie wyrazu „twarz” – część ciała i/lub na przedstawieniu 3 wyrazów do wyboru, na przykład „nos, twarz, ręka”.

- Test na **orientację** jest ostatnim elementem skali. Chory ma podać datę, miesiąc, rok, dzień, miejsce oraz miasto, w którym badany się znajduje. Za każdą składową przyznaje się po 1 punkcie, do zdobycia jest łącznie 6 punktów.

Za cały test prawidłowo wypełniony przewiduje 26 do 30 punktów. sytuacji, gdy badany odebrał 12 lat lub mniej formalnego wykształcenia, należy takiej osobie przyznać dodatkowo 1 punkt. W polskiej wersji językowej są dostępne obecnie dwie wersje testów MoCA 8.1 (Nasreddine; www.mocatest.org 2018).

Według Sokołowskiej i wsp., optymalny próg odcięcia stanowi 24/25 punktów, co przekłada się na 89,5% czułości oraz 74,1% swoistości dla MoCA 7.2 (Sokołowska i in. 2018). Metaanaliza przeprowadzona przez Ciesielską i wsp. potwierdza również, że najwyższą wykrywalność MCI jest w przypadku 24/25 punktów (czułość 80,48% i swoistość 81,19%).

Wyniki przywołanej metaanalizy sugerują, iż MoCA jest lepsza w wykrywaniu łagodnych MCI w porównaniu do popularnego MMSE, a niemałe znaczenie ma uwzględnienie w niej długości edukacji badanego, co może mieć wpływ na rezultat końcowy badania (Ciesielska i in. 2016).

3. Podsumowanie

Oslabienie pamięci jest zjawiskiem fizjologicznym, występującym u około 60% osób powyżej 65rż. Identyfikacja chorych z grupy zwiększonego ryzyka rozwoju demencji staje się istotnym problemem klinicznym i społecznym. Rozpowszechnienie zespołów otepiennych w populacji po 65rż., jest szacowane na około 10-11%. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (mild cognitive impairment, MCI) są grupą objawów, którym przypisuje się duże ryzyko rozwinięcia się otepienia.

Demencja (w tym choroba Alzheimera) jest częstą przyczyną utraty pamięci, zaburzonego myślenia i rozumowania (poznawania) oraz zaburzonych zachowań.

Aby określić przyczynę zespołu klinicznego o obrazie MCI konieczne są badania z oceną funkcji poznawczych oraz oceną stopnia nasilenia pierwotnego schorzenia. Zaleca się monitorowanie przebiegu aktywności poznawczej w odstępach 6-miesięcznych.

W celu holistycznej oceny zdolności poznawczych winny być używane testy screeningowe o wysokiej czułości, jak i odpowiedniej swoistości. Na chwilę obecną nie ma wystandaryzowanych wytycznych wskazujących na konkretny kwestionariusz pomocny w profilowaniu pacjenta z łagodnym NCD, jednakże są uogólnione wytyczne, które pozwalają na dokonanie wyboru testu do diagnostyki NCD, spośród szerokiej gamy istniejących testów (Estrada-Orozco i in. 2018).

Analiza funkcjonalności i wiarygodności jest najistotniejsza przy wyborze testu, na co wskazuje *Evidence-based Medicine* (EBM). W praktyce wyboru można dokonać poprzez analizę badań randomizowanych, zapewniających losowość doboru do grup badanych oraz przedstawianie korzyści płynących z procedury dla badanego. Takich badań jest niewiele, w związku z czym należy wziąć pod uwagę pewne kryteria, takie jak: wcześniej wspomniane czułość oraz swoistość, a także: wartość predycyjna dodatnia (PPV), wartość predycyjna ujemna (PNV) i powtarzalność pomiaru (test-retest, inter-rater) (Szczeklik 2018).

Montrealaska Skala Oceny Funkcji Poznawczych MoCA została zaprojektowana przez Z. Nasreddine'a jako przesiewowe narzędzie do wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych (Mild Cognitive Impairment – MCI). Służy do oceny funkcji poznawczych takich jak: pamięć krótkotrwała, funkcje wzrokowo-przestrzenne, wykonawcze, językowe, fluencja słowna, uwaga, nazywanie, abstrahowanie i orientacja allopsychiczna.

MoCA 8.1 zdaje się być wysoce czułym i swoistym testem przesiewowym do oceny łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych, a także testem szybkim do przeprowadzenia. Różnorodność badanych obszarów oraz standaryzacja procesu przeprowadzania badania sprawia, że takie narzędzie może być stosowane w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej, a także w opiece geriatrycznej.

Trudność zadań przedstawionych w teście MoCA 8.1. może zwiększyć czułość testu, tym bardziej, że liczba punktów do zdobycia stanowi aż 30. Pozwala na bardzo wczesne rozpoznanie ewentualnych łagodnych zmian otępiennych, w odróżnieniu od zmian zachodzących wskutek prawidłowego procesu starzenia się. Formularz ten może być wykorzystywany w epizodycznym teście pamięci, jak i w okresowo powtarzanim badaniu screeningowym.

Powinny być prowadzone dalsze badania kliniczne skoncentrowane na ustaleniu punktów odciążenia dla MCI i otępienia w skali MoCA 8.1, ustaleniu ich pozytywnej i negatywnej mocy prognostycznej.

4. Piśmiennictwo

- Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E et al. (2016), Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis: *Psychiatr. Pol.* 50(5): 1039–1052.
- Dementia: a public health priority, World Health Organization 2012.
- Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy. Sytuacja demograficzna osób starszych i konsekwencje starzenia się ludności Polski w świetle prognozy na lata 2014–2050. Warszawa: Główny Urząd Statystyczny; 2014.
- Estrada-Orozco K, Bonilla-Vargas K, Cruz F et al. (2018) Cognitive Assessment Test: Validation of a Short Cognitive Test for the Detection of Mild Cognitive Disorder: *Hindawi International Journal of Alzheimer's Disease* 2018: 7.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12(3):189–198.
- Horton DK, Hynan LS, Lacritz LH et al. (2015), An Abbreviated Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for Dementia Screening: *Clin Neuropsychol.* 29(4): 413–425.
<https://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Polish.pdf> [dostęp: 12.12.2018]
- <https://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Instructions-Polish.pdf> [dostęp: 12.12.2018]
- Jeste DK, Lieberman JA, Fassler D et al. (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Komisja Wspólnot Europejskich. Komunikat Komisji dla Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie europejskiej inicjatywy dotyczącej choroby Alzheimer'a i pozostałych demencji. Bruksela; 2009.
- Mental health action plan 2013-2020, World Health Organization 2013.
- mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings: mental health Gap Action Programme (mhGAP) – version 2.0., World Health Organization 2016.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V et al. (2005), The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment: *Journal of the American Geriatrics Society* 53(4):695–699.
- Sokołowska N, Sokołowski R, Polak-Szabela A et al. (2018) Comparison of the effectiveness of the Montreal Cognitive Assessment 7.2 and the Mini-Mental State Examination in the detection of mild neurocognitive disorder in people over 60 years of age. Preliminary study: *Psychiatr. Pol.* 52(5): 843–85.
- Szczeklik A, Interna Szczeklika. *Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2012.
www.mocatest.org [dostęp: 12.12.2018]

2. Nadużywanie substancji psychoaktywnych w schizofrenii

Substance abuse in schizophrenia patients

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

Key words: schizophrenia, psychosis, substance abuse, marihuana, Cannabis

Summary

Schizophrenia is a mental illness characterized by wide symptomatology and complicated course. Population of schizophrenia patients demonstrate much higher prevalence of the comorbid psychiatric disorders such as depression, anxiety, posttraumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder and substance abuse. The most common substances abused by schizophrenics are alcohol and marijuana. There are a few hypothesis explaining such potent dependence of schizophrenia and substance abuse. The best-known is the self-medication theory assuming that psychoactive substance such as Cannabis alleviate the schizophrenia symptoms and help to get over the side effects of a pharmacotherapy. Several results of epidemiological research consistently indicate that marihuana taking could lessen the negative symptoms of schizophrenia such as social withdrawal and depression. Especially in regular but moderate users, but in long-term perspective, marihuana taking is a contributor to earlier onset of psychotic symptoms or/and their intensifying and general worsen of the schizophrenia course. Here, we provide an overview of concurrent mental diseases in schizophrenia and present available pharmacotherapy of double-diagnosed patients. The special attention was paid to a substance abuse disorder, mainly marihuana taking and its influence on the course and prognosis of schizophrenia. The literature review was made on the grounds of PubMed database.

Wykaz skrótów:

- PTSD (ang. posttraumatic stress disorder) - zespołu stresu pourazowego
- OCD (ang. obsessive-compulsive disorder) - zaburzenia obsesyjno-kompulsywne
- HIV (ang. human immunodeficiency virus) - ludzki wirus upośledzenia odporności

1. Wstęp

1.1 Schizofrenia i współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych

Schizofrenia jest ciężką chorobą psychiczną, charakteryzującą się występowaniem triady objawów: pozytywnych (omamów, urojeń), negatywnych (stany depresyjne, wycofanie z życia społecznego, spływanie afektu, anhedonia) oraz kognitywnych (zaburzenia pamięci i procesów uczenia się), które prowadzą do upośledzenia większości sfer aktywności mentalnej, takich jak percepcja, uwaga, pamięć oraz stany emocjonalne. Oprócz bogatej symptomatologii, schizofrenia jest chorobą o bardzo trudnym i skomplikowanym przebiegu, praktycznie różnym u każdego pacjenta. Na złożoność jej przebiegu dodatkowo wpływa bardzo częste współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych. U ponad połowy pacjentów stwierdzono, co najmniej jedno dodatkowe zaburzenie psychiczne (Tsuang i in. 1980).

1.2 Schizofrenia a depresja

Ryzyko wystąpienia depresji w ciągu całego życia pacjentów ze schizofrenią wynosi 81%. Chorzy doświadczają stanów depresyjnych o różnym obrazie klinicznym, od dysforii aż do epizodów głębokiej depresji, które należy różnicować z objawami negatywnymi schizofrenii (spłaszczenie afektu, apatia, anhedonia, abulia, niedostosowanie społeczne), i działaniami niepożądanymi stosowanej farmakoterapii, czy nadużywanych substancji psychoaktywnych (sedacja, akinezja, objawy pozapiramidowe). Do cech stanów depresyjnych, które różnicują depresję od objawów negatywnych, należą: dysforia, utrata nadziei i poczucie winy niewynikające z urojeń. Natomiast

splycony afekt, anhedonia, obojętność, bez zmian nastroju, są charakterystyczne dla objawów negatywnych. Depresja może występować w okresie prodromalnym, poprzedzającym wystąpienie psychozy, jak również być częścią ostrego epizodu psychotycznego, a u niektórych pacjentów depresja pojawia się w okresie remisji, po napadzie psychotycznym jako reakcja na psychozę. Wystąpienie depresji w przebiegu schizofrenii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu psychotycznego, kolejnej hospitalizacji, pogorszeniem funkcjonowania i jakości życia pacjentów, a także wyższą częstością prób samobójczych (Häfner i Heiden 1990).

1.3 Schizofrenia a próby samobójcze

Samobójstwo jest najczęstszą przyczyną zgonów i przedwczesnej śmierci u pacjentów cierpiących na schizofrenię. Około 50% chorych podejmuje próbę samobójczą, a ryzyko zgonu w jej wyniku, w okresie całego życia wynosi 10%. To dziesięć razy wyższy wskaźnik śmiertelności niż w populacji ogólnej i podobnie do niej, większym ryzykiem obarczeni są mężczyźni niż kobiety. Próby samobójcze związane są z występowaniem depresji, lęku, poczucia bezsilności, jak również mogą one stanowić niepsychotyczną reakcję na ciężką chorobę jaką jest schizofrenia. Wykazano, że im wyższa świadomość choroby oraz większa impulsywność, tym większe ryzyko popełnienia samobójstwa. Nadużywanie substancji psychoaktywnych w populacji ogólnej związane jest z większą częstością prób samobójczych, natomiast w grupie chorujących na schizofrenię wyniki nie są spójne. Chorzy na schizofrenię i nadużywający substancji psychoaktywnych, charakteryzują się większą impulsywnością, co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem samobójstw u pacjentów z podwójną diagnozą (Dervaux i in. 2001).

1.4 Schizofrenia a zaburzenia lękowe

Do najczęściej współistniejących zaburzeń psychicznych w schizofrenii należą zaburzenia lękowe. Według National Comorbidity Study, dotyczą aż 71% pacjentów. Ze względu na trudność ich różnicowania od objawów psychotycznych, przede wszystkim urojeń paranoidalnych, jak również efektów ubocznych stosowanej farmakoterapii czy zaburzeń spowodowanych stosowaniem substancji psychoaktywnych (np. silny lęk po odstawieniu alkoholu czy kokainy), zaburzenia lękowe w tej grupie chorych często nie są w ogóle rozpoznawane i leczone. Do najczęściej występujących zaburzeń lękowych, należą napady lęku panicznego, które dotyczą prawie 45% chorych, a pełnoobjawowy zespół lęku napadowego, z nawracającymi, spontanicznymi napadami paniki występuje u 6-33% pacjentów.

Nierzadkie jest również doświadczanie silnego lęku społecznego. Pełnoobjawowa fobia społeczna występuje u 15-36% pacjentów. Wyniki badań wskazują, że występowanie lęku społecznego związane jest z gorszym przebiegiem schizofrenii. U pacjentów zaobserwowano pogorszenie jakości życia i przystosowania społecznego, co skutkuje trudnościami w uczestnictwie w socjo- i psychoterapii, a więc negatywnie wpływa także na efektywność leczenia choroby (Pallanti i in. 2004).

1.5 Schizofrenia a zespół stresu pourazowego

U osób dotkniętych schizofrenią zaobserwowano wyższe ryzyko wystąpienia zespołu stresu pourazowego (ang. posttraumatic stress disorder, PTSD). 85-98% pacjentów doświadczyło w dzieciństwie i/lub w wieku dorosłym urazów psychicznych, w postaci znęcania psychicznego lub nadużyć seksualnych. PTSD to zaburzenie lękowe, które występuje u 9% osób, które doświadczyły urazu psychicznego w populacji ogólnej, a u pacjentów chorych na schizofrenię odsetek ten wzrasta do 14-43%. Doświadczanie w przeszłości urazów psychicznych i PTSD prowadzi do pogorszenia funkcjonowania pacjenta, i nadużywania substancji psychoaktywnych, a przebyte urazy psychiczne oraz traumy wydają się być związane z nasileniem objawów lękowych i psychotycznych (Neria i in. 2002).

1.6 Schizofrenia a zaburzenia obsesyjno-kompulsywne

Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ang. obsessive-compulsive disorder, OCD), znane również pod nazwą nerwicy natręctw, występują u 10-26% pacjentów ze schizofrenią, a w populacji

ogólnej u około 1%. U ponad połowy pacjentów, objawy zespołu natręctw poprzedzają wystąpienie objawów psychotycznych, ale OCD mogą również pojawiać się wraz z epizodem psychotycznym lub wystąpić po napadzie psychozy. U pacjentów schizofrenicznych, u których myślenie jest zaburzone, różnicowanie OCD od urojeń jest trudne i nie zawsze oczywiste. Występowanie OCD niekorzystnie wpływa na przebieg choroby, może zwiększać poziom izolacji społecznej, wywoływać gorszą odpowiedź na leczenie i dłuższe okresy hospitalizacji. Przyczyny OCD u pacjentów ze schizofrenią są niejasne. Sugeruje się, iż mogą wynikać z nadwrażliwości receptorów serotonergicznym, która rozwinęła się pod wpływem stosowanych leków przeciwpsychotycznych. U niektórych pacjentów po gwałtownym odstawieniu klozapiny zaobserwowano wystąpienie OCD i zmniejszenie ich objawów, bo ponownym włączeniu leku (Poyurovsky I in. 1998).

Współwystępowanie różnych zaburzeń psychicznych, w tym nadużywanie substancji psychoaktywnych, zaburzeń lękowych i depresji u chorujących na schizofrenię jest częstym zjawiskiem, które wiąże się z bardziej skomplikowanym przebiegiem choroby. W celu poprawy stanu zdrowia i jakości życia pacjentów niezbędne jest bardziej skuteczne rozpoznawanie i leczenie współistniejących zaburzeń.

2. Zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych w schizofrenii

Rozpowszechnienie zaburzeń związanych ze stosowaniem substancji psychoaktywnych u pacjentów ze schizofrenią jest zaskakująco wysokie i wynosi 47%. Dla porównania, w populacji ogólnej jest ono równe 16%. Do najczęściej nadużywanych substancji należy alkohol, natomiast na drugim miejscu znajdują się preparaty z konopi (Selzer i Lieberman 1993).

Występowanie zaburzeń związanych ze stosowaniem substancji psychoaktywnych, u chorych na schizofrenię znacząco pogarsza przebieg choroby, negatywnie wpływa na wyniki terapii i współpracę podczas leczenia, a u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy może zaburzyć prawidłową ocenę objawów schizofrenii i opóźnić rozpoczęcie leczenia. Ponadto, nadużywanie substancji psychoaktywnych prowadzi do częstszych i dłuższych hospitalizacji, bezdomności, przemocy, zwiększenia ryzyka infekcji wirusem HIV (ang. human immunodeficiency virus, ludzki wirus upośledzenia odporności), wirusowego zapalenia wątroby typu B i C i ogólnie gorszego funkcjonowania społecznego (Green i in. 2004).

Istnieje kilka hipotez wyjaśniających tak silną zależność pomiędzy stosowaniem substancji psychoaktywnych, a schizofrenią. Pierwsza z nich zakłada, że schizofrenia jest zaburzeniem pierwotnym, które zwiększa podatność na nadużywanie substancji psychoaktywnych (zaburzenie wtórne), stosowanych w celu samoleczenia, poprawy kontaktów społecznych czy nastroju. Według niektórych autorów, stosowanie tych substancji może zmniejszać nasilenie objawów negatywnych oraz objawów pozapiramidowych po stosowaniu lekach przeciwpsychotycznych (Yang i in. 2002).

Według innej teorii, schizofrenia jest zaburzeniem wtórnym, rozwijającym się w wyniku stosowania substancji psychoaktywnych, które mogą stanowić czynnik wyzwalający objawy psychotyczne u pacjentów psycho-biologicznie podatnych, ale nie są jedynym czynnikiem etiologicznym. Słuszność tego modelu potwierdzają badania wykazujące, że stosowanie konopi związane jest z wcześniejszym początkiem schizofrenii (Green I in. 2004).

Z kolei model wspólnego czynnika, zakłada zwiększenie częstości współwystępowania schizofrenii i nadużywania substancji psychoaktywnych, na skutek wspólnego czynnika etiologicznego. Trzecią zmienną mogą być np. predyspozycje genetyczne lub czynniki środowiskowe leżące u podstaw obu zaburzeń (Degenhardt i in. 2003)..

W modelu dwukierunkowym, oba współwystępujące zaburzenia wchodzi ze sobą w interakcje. Wystąpienie jednego z nich, zwiększa ryzyko drugiego i odwrotnie, np. stosowanie u chorych na schizofrenię substancji psychoaktywnych w celu złagodzenia objawów choroby, może prowadzić do nasilenia psychoz (Green I in. 2004).

Model neurobiologiczny zakłada, że zwiększona częstotliwość stosowania substancji psychoaktywnych przez pacjentów ze schizofrenią, może wynikać ze zmniejszonej aktywności w mezolimbicznych neuronach dopaminergicznym, które wchodzi w skład układu nagrody, a zdolnością substancji psychoaktywnych do kompensacji tego deficytu, poprzez wywoływanie efektów nagradzających. Podatność na zażywanie substancji psychoaktywnych w schizofrenii ma

charakter wieloczynnikowy, ale wyniki badań neuropsychologicznych, neuroanatomicznych i neurofarmakologicznych są spójne, i sugerują, że w dużej mierze, u pacjentów ze schizofrenią wynika ona z dysfunkcji układu nagrody. Zgodnie z założeniem przedstawionego modelu, u chorych na schizofrenię stosowanie alkoholu bądź narkotyków poprawia zaburzoną czynność układu nagrody, poprzez nasilenie przekaźnictwa dopaminergicznego w jego strukturach, co skutkuje poprawą samopoczucia pacjenta, niezależnie od negatywnego wpływu substancji na przebieg samej choroby (Green i in. 2004).

3. Leczenie pacjenta z podwójną diagnozą (schizofrenia i nadużywanie substancji psychoaktywnych)

Mimo, że u pacjentów ze schizofrenią podatność na występowanie w ciągu całego życia zaburzeń nadużywania substancji psychoaktywnych jest znacznie wyższa, to w warunkach psychiatrycznej opieki zdrowotnej wciąż obowiązuje tradycyjne rozgraniczenie na poradnie zdrowia psychicznego oraz na poradnie leczenia uzależnień, bez uwzględnienia współistnienia tych dwóch zaburzeń i podjęcia ich kompleksowego leczenia.

Integracja leczenia zaburzeń psychotycznych i związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, poprzez koordynację leczenia farmakologicznego, psychoterapii oraz terapii odwykowej, znacząco poprawia przebieg schizofrenii. W przypadku pacjentów z podwójną diagnozą, zalecane jest wprowadzenie zintegrowanej opieki zdrowotnej, prowadzonej przez multidyscyplinarne zespoły, które zapewnią nie tylko indywidualne podejście do chorego, ale również terapię grupową czy rodzinną.

Jak dotąd, nie ustalono optymalnych, farmakologicznych standardów postępowania u takich pacjentów. Leki przeciwpsychotyczne łagodzą objawy schizofrenii, co pozwala na większą zdolność pacjenta do uczestnictwa w socjo- i psychoterapii, co z kolei przekłada się na większą ogólną efektywność leczenia. Jednak neuroleptyki starsze, pierwszej generacji mimo, że są skuteczne w znoszeniu objawów pozytywnych schizofrenii, nie wpływają korzystnie na stopień stosowania substancji psychoaktywnych, gdyż pacjenci wykazują dalszą tendencję do ich nadużywania. Z kolei badania oceniające skuteczność atypowych, nowszych leków przeciwpsychotycznych, dowodzą, że niektóre z nich mogą być niezwykle skuteczne w leczeniu zaburzeń związanych ze stosowaniem substancji psychoaktywnych u chorych na schizofrenię. Podczas terapii klozapiną zaobserwowano ograniczenie o nawet 80% zażywania substancji psychoaktywnych. Abstynencję od alkoholu i związków kannabinoidowych utrzymywało 54%, w porównaniu z 13% chorych leczonych risperidonem. W innych badaniach stwierdzono, że stosowanie klozapiny było pomocne w ograniczeniu palenia tytoniu, zwłaszcza gdy stosowano ją w skojarzeniu z bupropionem, lub plastrami zawierającymi nikotynę oraz psycho- i socjoterapię, w porównaniu do pacjentów otrzymujących klasyczne neuroleptyki (Green i in. 2003).

Do leków nie-przeciwpsychotycznych, które były również skuteczne u pacjentów z podwójną diagnozą należy:

- bupropion, lek przeciwdepresyjny, zarejestrowany do leczenia uzależnienia od nikotyny (Evins i in. 1992);
- imipramina i dezipramina, należące do grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, pomocne są w leczeniu pacjentów ze schizofrenią nadużywających kokainy (Siris I in. 1993);
- disulfiram, lek stosowany w celu ograniczenia spożywania alkoholu. W badaniach przeprowadzonych na pacjentach nadużywających alkoholu i ciężką psychozą, 64% pacjentów stosujących disulfiram zachowało pełną abstynencję (Mueser I in. 2003);
- naltrekson, antagonist receptorów opioidowych - pewną skuteczność u pacjentów ze schizofrenią, wykazano również w przypadku naltreksonu, leku stosowanego w celu zmniejszenia picia alkoholu (Mueser i in. 2003).

Farmakoterapia pacjentów cierpiących na schizofrenię i nadużywających substancji psychoaktywnych jest skomplikowana i z pewnością wymaga dalszych badań. Trudność leczenia

farmakologicznego wyniku z możliwości występowania interakcji pomiędzy lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi w leczeniu zaburzeń zażywania danej substancji psychoaktywnej, a samą substancją psychoaktywną. Zasadniczo, neuroleptyki drugiej generacji są bardziej bezpieczne niż klasyczne leki przeciwpsychotyczne oraz wykazują wyższą skuteczność terapeutyczną u pacjentów z podwójną diagnozą, a spośród nich, kłozapina wydaje się być lekiem najskuteczniejszym. W leczeniu farmakologicznym istotne jest zachowanie ciągłości w leczeniu lekami przeciwpsychotycznymi, nawet w przypadku zażywania substancji psychoaktywnych. Leki te umożliwiają opanowanie objawów psychotycznych schizofrenii, co umożliwia pacjentowi udział w socjo- i psycho-terapii jak również w terapii odwykowej. Zalecane jest także wprowadzanie kompleksowych i zintegrowanych programów terapeutycznych, które obejmują nie tylko farmakoterapię, ale także socjo- i psycho-terapię choroby podstawowej, jaką jest schizofrenia, ale również kompleksową terapię zaburzeń przyjmowania substancji psychoaktywnych, prowadzoną przez multidyscyplinarne zespoły terapeutyczne (Mueser i in. 2003).

4. Stosowanie konopi a rokowanie i przebieg schizofrenii

Przetwory konopi są zażywane przez ludzi od stuleci, ze względu na swoje liczne efekty ośrodkowe, w tym wywołanie uczucia euforii, relaksacji i odprężenia. Do niekorzystnych efektów intoksykacji marihuaną należą: napady paniki, depresja, upośledzenie procesów poznawczych, psychoza z objawami urojeń paranoidalnych i halucynacji. Wyniki badań epidemiologicznych zgodnie wskazują, że zażywanie konopi stanowi czynnik ryzyka, prowadzący do rozwoju zaburzeń psychotycznych.

Schizofrenia to zespół objawów klinicznych o ogromnym zróżnicowaniu. Dominujące objawy to zniekształcenie rzeczywistości, w postaci omamów i urojeń, zubożenie psychomotoryczne oraz pogorszenie różnych składowych pamięci. Marihuana może wywołać rozległą gamę objawów przypominającą bogatą i zróżnicowaną symptomatologię schizofrenii, co więcej jest ona najczęściej stosowanym narkotykiem w populacji ogólnej, a głównymi jej użytkownikami są osoby młode. Zarówno początek sięgania po marihuanę, jak i pierwsze objawy schizofrenii pojawiają się w wieku dojrzewania i wczesnej dorosłości. Ponadto, marihuana jest najczęściej stosowanym narkotykiem wśród osób chorujących na schizofrenię.

W krótkoterminowych, trwających 12 miesięcy badaniach prospektywnych przeprowadzonych na młodych pacjentach (średnia wieku 16 lat), nadużywających marihuanę przez okres około 3,9 lat przed rozpoczęciem badania i co najmniej rok przed wystąpieniem pierwszego epizodu psychotycznego wykazano, że w całej grupie badanych dochodziło do liczniejszych nawrotów i zaostrzeń psychozy. Co więcej, u osób szczególnie intensywnie palących marihuanę (ponad jeden papieros dziennie), do nawrotów dochodziło znacznie częściej i wcześniej. W grupie osób umiarkowanie nadużywających (do jednego papierosa na tydzień), objawy negatywne schizofrenii (depresja i zaburzenia lękowe) były mniej nasilone, w porównaniu do pacjentów palących intensywnie, bądź nienadużywających substancji. (Linszen i in. 1994).

Wyniki te zostały potwierdzone w późniejszych badaniach. Hides i wsp. wykazali, że stosownie marihuany u pacjentów z niedawno rozwiniętą psychozą, miało związek ze zwiększoną częstością występowania nawrotów psychotycznych (Hides i in. 2006). Pencer i wsp. badali nastolatków z pierwszym epizodem psychozy, porównując wyniki do osób dorosłych. Oceny dokonano po roku i 2 latach obserwacji. W porównaniu do osób dorosłych, osoby w wieku nastoletnim charakteryzowały się wyższą częstością stosowania marihuany i nawrotów choroby (Pencer i in. 2005). Ponadto, stosownie marihuany miało związek ze zmniejszoną efektywnością pracy lub zatrudnieniem, a także gorszą jakością życia. W badaniach przeprowadzonych przez Grech i wsp., wykazano, że regularne stosowanie marihuany nasilało objawy pozytywne, natomiast nie wpływało na objawy negatywne. Co więcej, zaobserwowano, że u osób, które często stosowały marihuanę, przebieg choroby miał bardziej ciągły charakter, w porównaniu do pacjentów, którzy nie palili jej regularnie (Grech i in. 2005). W innych badaniach przeprowadzonych przez Millera i wsp. oceniano stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez okres 12 miesięcy świadczenia usług zdrowotnych, u pacjentów ze schizofrenią, nadużywających marihuanę w ich naturalnym środowisku. Stosowanie marihuany było czynnikiem 2,4 razy zwiększającym ryzyko nieprzestrzegania zaleceń

lekarskich oraz 6,4 razy zwiększającym ryzyko rezygnacji z leczenia, niezależnie od wieku, rasy, płci, miejsca zamieszkania, statusu socjoekonomicznego czy rodzaju stosowanego leczenia (Miller i in. 2009). Na podstawie przedstawionego badania można wywnioskować, że w przypadku pacjentów z pierwszym epizodem psychotycznym, leczenie byłoby bardziej efektywne, po uwzględnieniu w terapii współwystępowania zaburzeń nadużywania marihuany.

Henquet i wsp. analizowali wpływ marihuany na objawy psychotyczne i nastrój u pacjentów ze schizofrenią. Otrzymane wyniki porównując do osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną. Codzienne stosowanie marihuany stanowiło czynnik predykcyjny późniejszego nasilenia objawów psychotycznych oraz osłabienia afektu negatywnego. Działanie poprawiające nastrój miało charakter ostry, a indukowanie objawów pozytywnych charakteru podostrego. Pacjenci cierpiący na psychozę, okazali się bardziej podatni na propsychotyczne działanie marihuany, jak również jej działanie euforyzujące. Rozdzielenie w czasie tych dwóch efektów (ostrego-nagradzającego i podostrego-toksycznego), może być przyczyną nadużywania marihuany w grupie pacjentów, w celu samoleczenia przykrych objawów schizofrenii i prowadząc równocześnie do powstawania zjawiska „błędnego koła”. Stosowanie marihuany prowadzi do nasilenia w czasie psychoz, które następnie pacjent chce ponownie złagodzić sięgając po narkotyk (Henquet i in. 2009).

Z powyższego przeglądu badań wynika, że u chorych na schizofrenię stosowanie marihuany stanowi niezależny czynnik ryzyka nawrotu choroby, a także nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Biorąc pod uwagę intensywność stosowania substancji, pacjenci intensywnie nadużywający marihuanę częściej doświadczali nawrotów psychozy, a jej objawy były bardziej nasilone. Obserwacje te znajdują potwierdzenie w badaniach epidemiologicznych, które zgodnie wykazały, że nadużywanie marihuany przed wystąpieniem pierwszego epizodu psychotycznego jest niezależnym czynnikiem ryzyka schizofrenii.

5. Wnioski

Schizofrenia jest jednym z najcięższych schorzeń psychicznych, którego objawy uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie. Oprócz szerokiej gamy objawów choroby podstawowej, pacjenci cierpiący na schizofrenię wykazują dużo wyższą podatność na inne zaburzenia psychiczne, takie jak depresja, zaburzenia lękowe, w tym fobia społeczna, zespół lęku pourazowego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne. Współwystępowanie tych zaburzeń nie tylko wpływa niekorzystnie na przebieg choroby, ale prowadzi także do większego ryzyka prób samobójczych, czy nieprawidłowej współpracy podczas terapii, a więc i mniej efektywnego leczenia.

W grupie chorych na schizofrenię, zaobserwowano wyjątkowo wysoki poziom nadużywania substancji psychoaktywnych, przede wszystkim przetworów konopi. Istnieje kilka hipotez dotyczących tak silnej zależności. Do najbardziej powszechnych należy teoria „samoleczenia”, według której pacjenci stosują substancje psychoaktywne w celu złagodzenia przykrych objawów choroby, takich jak, obniżenie nastroju, anhedonia, stany lękowe czy też nieprzyjemnych skutków ubocznych stosowanej farmakoterapii. Teoria „samoleczenia” jest zgodna z modelem neurobiologicznym, który zakłada, że u pacjentów ze schizofrenią dochodzi do nieprawidłowego funkcjonowania neuronów dopaminergicznym, głównie w obrębie struktur mezolimbicznych, wchodzących w skład układu nagrody. Substancje psychoaktywne, takie jak marihuana mają działanie euforyzujące, a więc nagradzające (na które chorzy na schizofrenię są dużo bardziej wrażliwi), które reguluje tę dysfunkcję. Ponadto, leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza pierwszej generacji mają szerokie działanie receptorowe, które obejmuje również hamowanie neuroprzekaznictwa dopaminergicznego w wyżej wymienionych strukturach. Stąd, stosowanie substancji psychoaktywnych może z drugiej strony częściowo znosić działanie neuroleptyków, zmniejszając ich skuteczność, co manifestuje się częstszymi i silniejszymi objawami psychotycznymi. Niekorzystny wpływ substancji psychoaktywnych, przede wszystkim konopi, na rokowanie i przebieg schizofrenii jest spójny i został udokumentowany licznymi badaniami epidemiologicznymi. Współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych oraz efekty nadużywania substancji psychoaktywnych w populacji chorujących na schizofrenię, dostarczają wiele cennych informacji na temat neurobiologii oraz potencjalnych mechanizmów leżących u podstaw patogenezy skomplikowanej i wciąż nie w pełni poznanej choroby, jaką jest schizofrenia.

6. Literatura

- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M (2003) Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend.* 20;71(1):37-48.
- Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X i in. (2001) Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *Am. J. Psychiatry.* 158(3):492-4.
- Evins AE, Mays VK, Rigotti NA i in. (1992) A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 49(11): 881-7.
- Grech A, Van Os J, Jone P i in. (2005) Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur. Psychiatry.* 20: 349-53.
- Green AI, Burgess ES, Dawson R i in. (2003) Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr. Res.* 1;60(1): 81-5.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM i in. (2004) First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr. Res.* 1;66(2-3): 125-35.
- Häfner H, Heiden W. (1999) The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 249 Suppl. 4: 14-26
- Henquet C, van Os J, Kuepper R i in. (2010) Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br. J. Psychiatr.* 196(6): 447-53.
- Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ i in. (2006) Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *Br. J. Psychiatry.* 189: 137-43.
- Horwath E, Weissman MM (2000) The epidemiology and cross-national presentation of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 23(3): 493-507.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME (1994) Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.* 51(4): 273-9.
- Miller R, Ream G, McCormack J i in. (2009) A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 113(2-3): 138-44.
- Mueser KT, Noordsy DL, Fox L i in. (2003) Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. *Am. J. Addict.* 12(3): 242-52.
- Neria Y, Bromet EJ, Sievers S i in. (2002) Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in psychosis: findings from a first-admission cohort. *J. Consult Clin. Psychol.* 70(1): 246-51.
- Pallanti S, Quercioli L, Hollander E (2004) Social anxiety in outpatients with schizophrenia: a relevant cause of disability. *Am. J. Psychiatry.* 161(1): 53-8.
- Pencer A, Addington J (2005) Addington D.. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence: a 2-year follow-up. *Psychiatry Res.* 30;133(1): 35-43.
- Poyurovsky M, Bergman Y, Shoshani D i in. (1998) Emergence of obsessive--compulsive symptoms and tics during clozapine withdrawal. *Clin. Neuropharmacol.* 21(2): 97-100.
- Selzer JA, Lieberman JA (1993) Schizophrenia and substance abuse. *Psychiatr. Clin. North Am.* 16(2): 401-12.
- Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC i in. (1993) Adjunctive imipramine in substance-abusing dysphoric schizophrenic patients. *Psychopharmacol. Bull.* 29(1): 127-33.
- Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR (1980) Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br. J. Psychiatry.* 137: 497-504.

3. Związki halucynogenne w terapii depresji

Hallucinogens in the treatment of depression

Joanna L. Bąk⁽²⁾, Monika Małyszczek⁽²⁾, Ewa Gibuła⁽¹⁾, Jolanta H. Kotlińska⁽¹⁾, Ewa Kędzierska⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

⁽²⁾Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

Opiekun naukowy: Ewa Kędzierska

Bąk Joanna: jlab950526@gmail.com

Słowa kluczowe: psylocybina, ketamina, 3,4-metylenodioksymetamfetamina

Streszczenie

Związki halucynogenne (psychodeliki, substancje psychozomimetyczne, psychodysleptyczne) to substancje pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, wywołujące objawy psychotyczne polegające na niewłaściwym postrzeganiu bodźców zewnętrznych (złudzenia – iluzje), a także doznawaniu wizji (omamy – halucynacje). Powodują one także zmiany percepcji i nastroju, niektóre z nich mogą zaburzać pamięć oraz zdolności intelektualne. Jednak nie powodują stanów silnego wzburzenia ani nie odbierają całkowicie zdolności logicznego myślenia. Przez wieki stosowane były w wielu kulturach celem osiągnięcia doznań mistycznych, zaś w dzisiejszych czasach kojarzone są z nielegalnymi używkami. Jednak doniesienia z ostatnich lat wskazują na ich potencjalne zastosowanie w leczeniu depresji.

Do substancji halucynogennych o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym można zaliczyć psylocybinę, 3,4-metylenodioksymetamfetaminę (MDMA, „ecstasy”, „empathy”, „Molly”) oraz ketaminę (Byock 2018). Psylocybina występująca naturalnie w grzybach z rodzaju *Psilocybe*, przez wieki była stosowana w obrzędach religijnych celem uzyskania mistycznych doznań. Obecnie znajduje się na liście środków odurzających, które można wykorzystywać tylko do badań naukowych. MDMA jeszcze w XX wieku znajdowała zastosowanie w psychoterapii, ze względu na właściwości empatogenne, jednak jej wysoki potencjał uzależniający spowodował, że również ona znalazła się wśród substancji nielegalnych. Spośród trzech wyżej wymienionych związków, jedynie ketamina stosowana jest legalnie, jako środek znieczulający ogólnie, w krótkich zabiegach diagnostycznych i chirurgicznych.

1. Wstęp

Depresja jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób psychicznych. Według statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) dotyka ona ponad 300 mln ludzi na świecie. Charakteryzuje się ciągłym przygnębieniem, utratą zainteresowań i chęci kontaktu z ludźmi, spadkiem zdolności poznawczych oraz niezdolnością do wykonywania codziennych obowiązków. Ponadto często pojawia się poczucie winy i bezwartościowości oraz silny niepokój. Wiele osób choroba ta doprowadza do samobójstwa. Często jest następstwem traumatycznych przeżyć związanych np. z utratą bliskiej osoby, poważną chorobą (np. nowotworem). I choć obecnie dostępne są liczne leki przeciwdepresyjne o udowodnionej skuteczności, to wykazują one liczne działania niepożądane (między innymi potencjał do wywoływania myśli samobójczych), a ich efekty działania można zauważyć dopiero po kilku tygodniach. Dodatkowo, u wielu pacjentów występuje także zjawisko lekooporności (nieskuteczność co najmniej 2 leków z różnych grup). Dlatego stale istnieje potrzeba poszukiwania nowych leków o korzystniejszym profilu farmakologicznym i mniejszych działaniach niepożądanych.

2. Cel pracy

Celem niniejszej pracy było przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat działania, wskazań terapeutycznych, jak również zagrożeń wynikających ze stosowania związków

halucynogennych w terapii depresji. Praca powstała w oparciu o przegląd międzynarodowego piśmiennictwa z wykorzystaniem literaturowych baz danych PubMed, Scopus, Web of Science i Google Scholar.

3. Psylocybina

Psylocybina występująca naturalnie w grzybach z rodzaju *Psilocybe*, przez wieki była stosowana w obrzędach religijnych celem osiągnięcia mistycznych doznań (Johnson i in. 2017). Obecnie, znajduje się na liście środków odurzających z grupy I-P, które można wykorzystywać tylko do badań naukowych.

W organizmie ulega defosforylacji do aktywnego metabolitu, jakim jest psylocyna. Jej działanie przeciwdepresyjne opiera się na podobieństwie strukturalnym do serotoniny, która ze względu na globalny wpływ na układ nerwowy, uważana jest za neuroprzekaźnik kontrolujący cały system komunikacji nerwowej. Odpowiada m.in. za kontrolę mechanizmów snu, funkcji seksualnych oraz reakcji emocjonalnych. W depresji obserwuje się znaczny spadek tego neuroprzekaźnika, co przyczynia się do występowania agresji oraz zachowań społecznych. Serotonina obecna jest w dużych ilościach w układzie limbicznym, a zwłaszcza w hipokampie, który bierze udział w kontroli emocjonalnej, nauce i procesach pamięciowych, w korze nowej (jej funkcja to także udział w procesach pamięciowych oraz interpretacji zdarzeń) oraz we wzgórzu, którego zadaniem jest wstępna analiza bodźców zmysłowych. Psylocyna odkładając się w tych strukturach oraz wykazując cechy agonisty receptorów serotoninowych (w szczególności 5-HT_{2A}) występujących w dużych ilościach w korze mózgu poprawia często zaburzone w depresji funkcje poznawcze, stymuluje kreatywne myślenie oraz modyfikuje percepcję. (Nutt 2018)

Badania z ostatnich kilku lat wykazały skuteczność psylocybiny w różnych postaciach depresji. W 2011 roku przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów z terminalnymi postaciami nowotworów. Po podaniu psylocybiny zauważono u nich poprawę stanu psychicznego oraz złagodzenie lęku towarzyszącego chorobie (Grobi in. 2011). W tym samym roku przeprowadzono podobne badanie, jednak z udziałem zdrowych ochotników. Tym razem nie odnotowano u nich spadku poziomu lęku, jednak zaobserwowano wzrost poziomu otwartości uczestników na nowe doświadczenia (MacLean i in. 2011). Z kolei w badaniach z 2012 roku potwierdzono udział psylocybiny w przywoływaniu pozytywnych wspomnień i osłabieniu reakcji na bodźce negatywne (Kometer i in. 2012; Carhart-Harris i in. 2012). W 2015 roku przeprowadzono badanie w formie ankiety, mające na celu porównanie psylocybiny z innymi substancjami o właściwościach psychoaktywnych. Wykazano wtedy zdolność do obniżania poziomu myśli samobójczych u osób, które zażywają wyłącznie psylocybinę (Hendricks i in. 2015). Najnowsze badanie z 2017 roku sugeruje, że psylocybina wykazuje skuteczność u pacjentów z depresją lekooporną (Carhart-Harris i in. 2017). Po latach nieskutecznej konwencjonalnej terapii uzyskano całkowitą remisję u dużego odsetka pacjentów. Niewątpliwą zaletą psylocybiny jest fakt, że w przeciwieństwie do klasycznych antydepresantów posiada szybki początek działania, występujący około 15-40 minut od zażycia. Utrzymuje się on do 6 godzin. Dawka wywołująca widoczne efekty działania wynosi ok. 0,25g suszonych grzybów. Jednak przyjęta jednorazowo w zbyt dużych ilościach może wywoływać stany lękowe, jest to zjawisko zwane „badtrip”. Na uwagę zasługuje także bardzo niewielka toksyczność psylocybiny (jej dawka śmiertelna dla człowieka wynosi ok. 6g w formie doustnej) (Dydał i in. 2016).

Badania nad zastosowaniem tego związku w terapii depresji napotykają liczne trudności, gdyż jest substancją należącą do grupy I-P, mogącą uzależniać i powodować halucynacje. Problemem pozostają także kwestie finansowania takich badań. Skutki działania psylocybiny w organizmie możemy podzielić na pozytywne i negatywne (Tab.1).

4. MDMA (3,4-metylenodioksyamfetamina)

Jest pochodną amfetaminy, nazywana także „halucynogenną amfetaminą”, gdyż dodatkowo posiada zdolność wywoływania omamów i halucynacji. Nie występuje naturze, po raz pierwszy została zsyntezowana w 1912 roku w Niemczech. Przez lata nie była powszechnie używana, jednak

w latach 70 ubiegłego wieku stała się chętnie stosowaną przez psychiatrów substancją w terapii, gdyż umożliwiała otwarcie się pacjenta przed terapeutą i pomagała pogodzić się z traumatycznymi zdarzeniami z przeszłości. MDMA była substancją legalną do 1985 roku. Wtedy to znalazła się na liście substancji odurzających z grupy I-P podobnie jak psylocybina, ze względu na silny potencjał uzależniający. Obecnie kojarzona jest przede wszystkim z popularnym narkotykiem populacji dyskotekowej „ecstasy”. Należy jednak pamiętać, że obecnie nazwa ta obejmuje nie tylko MDMA, ale także wiele jej pochodnych, czy wręcz mieszanek z innymi środkami intensyfikującymi doznania narkotyczne, jak również jej toksyczność. Stąd „ecstasy” jest też nazywana narkotykiem autorskim. Jednak substancja ta wciąż pozostaje w kręgu zainteresowań naukowców i do dziś trwają badania nad jej zastosowaniem w terapii zespołu stresu pourazowego (ang. *posttraumatic stress disorder*, PTSD). Jest to zespół często towarzyszący depresji, występujący w wyniku traumatycznych przeżyć (wypadki, wojny). Towarzyszy mu silne poczucie winy, bezradności, spadek zdolności poznawczych; podobnie jak depresja nieleczone często prowadzi do samobójstwa chorego. Skuteczność MDMA w terapii PTSD potwierdzono w kilku badaniach klinicznych. Pierwsze z nich zostało zatwierdzone przez FDA w 2000 roku. Działanie tej substancji polega między innymi na szybkim zwiększeniu uwalniania serotoniny oraz szczególnym powinowactwie do receptorów serotoninowych 5-HT1A. Receptory te należą do grupy autoreceptorów, występujących w wielu regionach mózgu, ale w głównej mierze w układzie limbicznym - w hipokampie i częściach kory. Przyłączenie się MDMA do tychże receptorów powoduje zmniejszenie poziomu lęku oraz redukcję stresu. Warto zauważyć, że receptor 5-HT1A jest także postsynaptycznym receptorem hamującym. Tłumi nadmierną aktywność układu limbicznego, a tym samym zmniejsza niepokój. (Nutt, 2018)

Badania z 2011 roku pokazały skuteczność MDMA w lekoopornej postaci PTSD. Poprawa stanu badanych pacjentów trwała co najmniej przez rok (Mithoeferi in. 2011). W trakcie badań wykazano również, że MDMA podawana w kontrolowanych warunkach (podokiem lekarzy i psychoterapeutów), w małych ilościach wzmagając odczuwanie pozytywnych doznań, chęć kontaktu z innymi ludźmi. Hamuje także ośrodki w mózgu odpowiedzialne za negatywne wspomnienia tj. hipokamp i ciało migdałowate. Zwiększa także uwalnianie serotoniny, czemu zawdzięcza swoje działanie empatogenne. Wykazano również, że terapia z użyciem MDMA powoduje także obniżenie poziomu lęku pozostałego po traumatycznych przeżyciach a także może pomóc w leczeniu fobii. Jednocześnie stwierdzono, że małe dawki podawane w dużych odstępach czasowych, wykorzystywane podczas badań, nie powodowały trwałych, niekorzystnych zmian w organizmie. Terapia MDMA powinna być jednak prowadzona równocześnie z psychoterapią.

Do działań niepożądanych MDMA, należy gwałtowny wzrost ciśnienia, zawroty głowy oraz hiponatremia, dlatego nie powinny stosować go osoby z zaburzeniami krążenia. Z powodu wysokiego potencjału psychomimetycznego nie jest wskazany także dla cierpiących na schizofrenię (Tab.2)

Tab.1 Skutki działania psylocybiny na organizm. Zmodyfikowano z Dydak i in. 2016.

Pozytywne	Negatywne
<ul style="list-style-type: none">• euforia, rozweselenie,• uczucie lekkości i jedności ze światem• doznania mistyczne• poprawa nastroju• pozytywny wpływ na procesy poznawcze	<ul style="list-style-type: none">• objawy dyspeptyczne• wzrost ciśnienia• niepokój• dezorientacja• halucynacje• bóle i zawroty głowy

Tab. 2. Działanie niepożądane i przeciwwskazania do stosowania MDMA w terapii PTSD (opracowanie własne)

Działania niepożądane	Przeciwwskazania
<ul style="list-style-type: none"> • złośliwy zespół neuroleptyczny • hiponatremia • wzrost ciśnienia • zawroty głowy • halucynacje 	<ul style="list-style-type: none"> • choroby układu krążenia • schizofrenia • stosowanie inhibitorów MAO

5. Ketamina

Spośród omawianych substancji halucynogennych jedynie ketamina jest stosowana legalnie, jako środek znieczulający w krótkich zabiegach chirurgicznych. Podawana jest w tym celu dożylnie lub domięśniowo. Jest pochodną fencyklidyny, wykazującą powinowactwo do jonotropowych receptorów glutaminianergicznych: NMDA i AMPA. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały zwiększoną ekspresję receptorów NMDA oraz zmniejszoną ilość receptorów AMPA w korze przedczołowej u osób cierpiących na depresję. Jako jedne z pierwszych badań można uznać te z 2000 roku (Bermani in.), kiedy to wykazano bardzo szybki efekt przeciwdepresyjny po podaniu pacjentom ketaminy w dożylnym wlewie. Utrzymał się on przez około 2 tygodnie. Kolejne znane badanie nad przeciwdepresyjnymi właściwościami ketaminy miało miejsce w 2006 roku (Zarate et al. 2006). Zostało wykonane na grupie 17 pacjentów, spośród których 29% wykazało remisję objawów, zaś 71% – zmniejszenie się ich w czasie do 24 godzin po podaniu. Po około tygodniu zauważono, że poprawa wciąż była widoczna u około 35% pacjentów. Badania z 2009 (Pricei in. 2009) i 2011 roku (Larkin i Beautrais 2011) wykazały zdolność ketaminy do obniżania poziomu myśli samobójczych towarzyszących depresji. W przeciwieństwie do klasycznych leków antydepresyjnych efekt działania ketaminy jest szybki, występujący już po pierwszej dawce, ale zazwyczaj krótkotrwały (jednak znane są przypadki poprawy trwające kilka miesięcy od podania leku). Tak szybki początek działania ketaminy tłumaczy się przesunięciem równowagi w układzie glutaminianergicznym z receptorów NMDA na AMPA, co zwiększa synaptyczną potencjalizację, w wyniku jej presynaptycznej aktywności związanej z blokowaniem autoreceptorów i uwalnianiem glutaminianu. Uwolniony glutaminian zaczyna wówczas działać na receptory AMPA, gdyż receptory NMDA są w tym samym czasie blokowane przez ketaminę. Natomiast jej przedłużony efekt tłumaczy się wywoływaniem wczesnych zmian neuroplastycznych (Maeng i in. 2008). Zatem to aktywacja receptorów AMPA może stanowić ważny element działania przeciwdepresyjnego ketaminy.

W ostatnich badaniach wykonanych w latach od 2015 do 2017, pacjentom cierpiącym na depresję lekooporną podawano lewoskrętny izomer ketaminy w formie sprayu donosowego w połączeniu z jednym z doustnych leków przeciwdepresyjnych (duloksetyną, escitalopramem, sertralina lub wenlafaksyną o przedłużonym uwalnianiu). Jedna grupa pacjentów otrzymywała codziennie przez 4 tygodnie jeden z tych leków oraz donosową formę ketaminy dwa razy na tydzień, zaś druga otrzymywała donosowe placebo o gorzkim smaku imitującym posmak ketaminy. Badacze zwrócili uwagę na szybki początek działania i poprawę stanu chorych, wzrastającą z każdym kolejnym podaniem. Niektórzy pacjenci osiągnęli także remisję. Działania niepożądane nie były zbyt uciążliwe, gdyż najczęściej były to bóle głowy, nudności oraz zaburzenia smaku. Te obiecujące wyniki budzą nadzieje na opracowanie nowej skutecznej terapii dla pacjentów z depresją oporną na leczenie, jednak badacze podkreślają, że istnieje potrzeba dalszych badań nad długofalowymi skutkami działania ketaminy na psychikę chorego oraz nad dostosowaniem dawkowania¹.

Do działań niepożądanych ketaminy (podanej dożylnie) zaliczyć można tzw. objawy dysocjacyjne (są to m.in. zaburzenia poczucia czasu, depresjonalizacja, barwne wizje) oraz

halucynacje zarówno wzrokowe jak i słuchowe (Gosek i in. 2011) Mogą pojawić się także wahania ciśnienia, zaburzenia rytmu serca i alergię. Podsumowanie zalet i wad ketaminy jako leku przeciwdepresyjnego ilustruje tabela 3.

Tab. 3. Zalety i wady stosowania ketaminy w terapii depresji (opracowanie własne)

Zalety	Wady
<ul style="list-style-type: none">• szybki początek działania• efekt już po pierwszej dawce• przemijające i niezbyt uciążliwe efekty uboczne• skuteczność w depresji lekoopornej• spadek myśli samobójczych	<ul style="list-style-type: none">• poprawa stanu psychicznego zazwyczaj krótkotrwała• nieznane interakcje z innymi lekami przeciwdepresyjnymi• potencjał psychomimetyczny• działania niepożądane w postaci wahań ciśnienia, zaburzeń rytmu serca, wysypki

6. Podsumowanie i wnioski

Psylocybina, MDMA i ketamina są substancjami halucynogennymi wykazującymi działanie antydepresyjne w badaniach na ludzi. W porównaniu z dostępnymi obecnie lekami przeciwdepresyjnymi, psylocybina wyróżnia się nie tylko dużą skutecznością terapeutyczną, ale także małą toksycznością, ketamina może stać się skuteczną alternatywą dla pacjentów cierpiących na depresję lekooporną, zaś MDMA posiada duży potencjał w zwalczaniu objawów depresyjnych będących wynikiem zespołu stresu pourazowego. Jednak wszystkie omówione substancje wymagają jeszcze dokładniejszych badań m. in. pod kątem bezpieczeństwa, interakcji z innymi lekami i żywnością a także długofalowych skutków stosowania. Należałoby także opracować skuteczne i bezpieczne sposoby ich dawkowania. Problemem pozostają także kwestie prawne (zwłaszcza w przypadku psylocybiny i MDMA) oraz finansowe, gdyż badacze często borykają się z brakiem funduszy i chętnych, aby takie badania sponsorować. Jednak ze względu na obiecujące wyniki, warto kontynuować rozpoczęte badania, gdyż podane w odpowiedni sposób, pod okiem fachowców zmniejszają objawy depresji, a także umożliwiają uporenie się z traumatycznymi przeżyciami towarzyszącymi zespołowi stresu pourazowego.

7. Piśmiennictwo:

- Berman RM, Cappiello A, Anand A et al. (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*; 47: 351-354.
- Byock I (2018) Taking Psychedelics Seriously, *Journal of Palliative Medicine* 1; 21(4): 417-421
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T et al. (2012) Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psylocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 109: 2138-2143
- Carhart-Harris RL, Leech R, Williams T et al. (2012) Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *British Journal of Psychiatry*; 200: 238-244
- Carhart-Harris L.R., Roseman L., Bolstridge M. et al. (2017) Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms, *Scientific Reports* 7: 13187
- Dyda K, Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H (2016) Psylocybina jako alternatywny lek dla osób cierpiących na depresję, *Psychiatria Psychologia Kliniczna*, 16 (3): 165-170
- Gosek P, Chojnacka M, Święcicki Ł (2011) Zastosowanie antagonisty receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginyanu) – ketaminy w leczeniu depresji lekoopornej, *Psychiatria Polska*, 46(2): 283-294

- Grob CS, Danforth AL, Chopra GS et al. (2011) Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives Of General Psychiatry*; 68: 71–78.
- Hendricks PS, Johnson MW, Griffiths RR (2015b) Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *Journal of Psychopharmacology*; 29: 1041–1043.
- Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB et al. (2015a) Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *Journal of Psychopharmacology*; 29: 280–288
- ¹<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02417064>
- Johnson MW, Griffiths RR (2017) Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*; 14(3): 734–740
- Kometer M, Schmidt A, Bachmann R et al. (2012) Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotion through different serotonergic subreceptors. *Biological Psychiatry*; 72: 898–906
- MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR (2011) Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *Journal of Psychopharmacology*; 25: 1453–1461
- Maeng S, Zarate CA, Du J et al. (2008) Cellular mechanisms underlying the antidepressant effect of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biological Psychiatry* 63: 549–552.
- Mithoefer M, Mithoefer A, Wagner TM (2010) The safety and efficacy of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of psychopharmacology*, 25 (4) :439-452
- Nutt D. The role of Serotonin (5-HT) in Impulsivity/Aggression, Anxiety/Stress and Cognition, <https://bit.ly/2Aly5DA> dostęp 13.12.2018
- Nutt D. The use of MDMA for PTSD <https://goo.gl/HA7i5D> dostęp 14.12.2018r.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ et al. (2006) A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*; 63: 856–864

4. Efedryna i pseudoefedryna - użycie medyczne i pozamedyczne

Ephedrine and pseudoephedrine - medical and illegal uses.

Joanna Bąk⁽¹⁾, Monika Małyszek⁽¹⁾, Natalia Zawisza⁽¹⁾, Ewa Gibuła⁽²⁾, Jolanta Orzelska-Górka⁽²⁾, Ewa Kędzierska⁽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: Ewa Kędzierska

Joanna Bąk: jlab950526@gmail.com

Słowa kluczowe: metamfetamina, metylokatonon, ECA, odurzanie, doping

Streszczenie

Efedryna i pseudoefedryna to aminy sympatykomimetyczne pobudzające układ współczulny i ośrodkowy układ nerwowy (OUN) zarówno bezpośrednio, poprzez pobudzenie receptorów α i β adrenergicznych, jak i pośrednio, poprzez zwiększenie uwalniania dopaminy i noradrenaliny oraz hamowanie jej zwrotnego wychwytu. Pozyskiwane są z różnych gatunków przęśli (*Ephedra sp.*). Ze względu na podobieństwo chemiczne do katecholamin wywierają podobne do nich działanie, m.in.: przyspieszają akcję serca, podwyższają ciśnienie, rozszerzają oskrzela oraz pobudzają OUN, stąd znalazły szerokie zastosowanie lecznicze. Znaczenie efedryny obecnie maleje, gdyż zostaje zastępowana środkami o bardziej specyficznym działaniu. Natomiast pseudoefedryna jest powszechnie stosowana przez pacjentów w objawowym leczeniu niedrożności jamy nosowej, zatok przynosowych oraz trąbki słuchowej, zarówno w preparatach prostych, jak i złożonych - ze środkami przeciwhistaminowymi czy przeciwbólowymi. Substancje te stosowane są także poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off label use*), m.in. w leczeniu otyłości, oraz pozamedycznie - jako prekursorzy do produkcji narkotyków. Efedryna zmniejsza masę ciała przez zwiększenie wydatku energetycznego na skutek nasilania termogenezy. Znajduje się na liście zakazanych środków dopingujących Światowej Agencji Antydopingowej (*World Anti Doping Agency*, WADA). Z leków dostępnych bez recepty (*over-the-counter drugs*) zawierających w składzie pseudoefedrynę, produkowane są w sposób nielegalny metamfetamina oraz metylokatonon.

1. Wprowadzenie

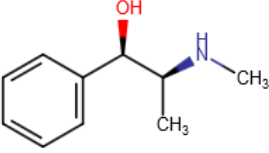
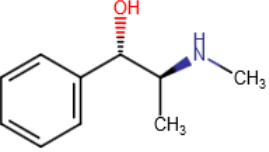
Efedryna i pseudoefedryna są alkaloidami uzyskiwanymi z różnych gatunków przęśli (*Ephedra sp.*) z rodziny przęślowatych (*Ephedraceae*) oraz cisa (*Taxus baccata*). Najpopularniejszym ich źródłem jest gatunek *Ephedra sinica*, znany także jako Ma-huang (Szumny i in. 2007). Roślina ta rośnie na stepowych i półpustynnych rejonach Eurazji i Ameryki. Pod względem budowy chemicznej alkaloidy te zbliżone są do katecholamin, pełniących funkcję neuroprzekazników. Z tego względu wywołują podobne działania farmakologiczne: przyspieszają akcję serca, podwyższają ciśnienie tętnicze, rozszerzają oskrzela oraz pobudzają ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (Stoynova i Getov 2010). Dodatkowo, obecność dwóch asymetrycznych atomów węgla w cząsteczce sprawia, że istnieją cztery izomery optyczne. Dwa enancjomery o konfiguracji (1R, 2S) i (1S, 2R) znane są jako efedryna, natomiast pozostałe dwa diastereoizomery (1R, 2R) i (1S, 2S) – to pseudoefedryna (Reynolds 1989). Wzory strukturalne efedryny i pseudoefedryny przedstawione są w Tabeli 1.

2. Historia stosowania

W medycynie chińskiej efedryna znana jest od ponad 5 tysięcy lat, gdzie stosowana była w leczeniu astmy oskrzelowej. Natomiast na Bliskim Wschodzie, od ponad 2 tysięcy lat jest specyfikiem wykorzystywanym w leczeniu takich schorzeń jak: astma oskrzelowa, przeziębienie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz kaszel. W 1885 roku japoński naukowiec Nagai Nagayoshi, po raz

pierwszy dokonał syntezy chemicznej efedryny, a w latach dwudziestych XX wieku w Chinach rozpoczęła się jej przemysłowa produkcja (Szumny i in. 2007).

Tab. 1. Nazwy i wzory strukturalne efedryny i pseudoefedryny (opracowanie własne).

Efedryna	
Pseudoefedryna	

3. Mechanizm działania

Efedryna pobudza układ współczulny i OUN zarówno bezpośrednio, poprzez pobudzenie receptorów α i β adrenergicznych, jak i pośrednio, poprzez nasilenie uwalniania dopaminy (DA) i noradrenaliny (NA) oraz hamowanie jej wychwytu zwrotnego (Rothman i in. 2003). Efektem działania efedryny jest przyspieszenie akcji serca, wzrost ciśnienia krwi, rozszerzenie oskrzeli, pogłębianie ruchów oddechowych oraz pobudzenie układu nerwowego. Efedryna zwiększa zdolność koncentracji, usuwa objawy zmęczenia i senności. Pseudoefedryna wykazuje analogiczne właściwości, choć jej ośrodkowe działanie jest słabsze od efedryny (Kolińska i in. 2016). Najważniejsze działania obwodowe i ośrodkowe efedryny i pseudoefedryny przedstawiono w Tabeli 2.

Tab. 2. Działanie obwodowe i ośrodkowe efedryny i pseudoefedryny (opracowanie własne).

Działanie obwodowe	Działanie ośrodkowe
- rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli	- pobudzenie psychiczne
- wzrost napięcia i kurczliwości mięśnia sercowego	- rozszerzenie źrenic
Działanie obwodowe	Działanie ośrodkowe
- zwężenie naczyń krwionośnych (m.in. błony śluzowej nosa)	- zwiększenie koncentracji
- wzrost ciśnienia krwi	- zmniejszenie senności
- zwiotczenie mięśni gładkich pęcherza moczowego	- redukcja uczucia głodu

4. Zastosowanie medyczne efedryny

Efedryna ze względu na szerokie spektrum działania, znalazła wiele zastosowań w medycynie. Stosowana była w niewydolności krążenia, zapaściach, dychawicy oskrzelowej oraz rozedmie płuc. W schorzeniach górnych i dolnych dróg oddechowych, omdleniach spowodowanych niskim ciśnieniem tętniczym oraz w celach diagnostycznych w okulistyce - jako preparat rozszerzający źrenice (Kolińska i in. 2016). Uważana także za lek z wyboru w zwalczaniu hipotensji, będącej działaniem niepożądanym przy znieczuleniu stosowanym przy porodzie, a także w stanach napadowej senności i moczenia nocnego. Dodatkowo, działa przeciwbakteryjnie i przeciwwirusowo, a poprzez efekt napotny – również regulującą na temperaturę ciała. Obecnie jej znaczenie maleje, gdyż zostaje zastępowana środkami o bardziej specyficznym działaniu (Motyka i Marcinkowski 2014). Z drugiej zaś strony wzrasta jej użycie poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off label use*), jako środka poprawiającego nastrój, w odchudzaniu, w dopingiu, do wspomaganiania w czasie nauki, oraz do odurzania się (Herbet 2012; Wingert i in. 2007).

5. Zastosowanie medyczne pseudoefedryny

Pseudoefedryna jest powszechnie stosowana przez pacjentów w objawowym leczeniu niedrożności jamy nosowej, zatok przynosowych oraz trąbki słuchowej. Występuje zarówno w preparatach prostych - jako wyłączny składnik terapeutyczny leku, jak również w preparatach złożonych - głównie w skojarzeniu ze środkami przeciwhistaminowymi (chlorfeniramina, triprolidyna, cetyryzyna, loratadyna, desloratadyna), przeciwbólowymi (kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, paracetamol) czy stosowanymi w zwalczaniu kaszlu (dekstrometorfan, gwajafenezyna). Jej podanie zmniejsza przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych, szczególnie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, co prowadzi do zmniejszenia obrzęku i ilości wydzieliny oraz udroźnienia nosa. Innymi wskazaniami do jej stosowania są naczynioruchowy nieżyty nosa oraz terapia wspomagająca w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu ucha środkowego. Standardowe dawkowanie pseudoefedryny w leczeniu nieżyty nosa to 60 mg co 4-6 godzin. Działanie pseudoefedryny rozpoczyna się przed upływem 30 minut od chwili podania i utrzymuje się przez co najmniej 4 godziny. Sympatykomimetyczny efekt pseudoefedryny umożliwia jej zastosowanie w prewencji barotraumaty w warunkach zmiennego ciśnienia atmosferycznego – podczas lotu samolotem oraz nurkowania. Podanie 120 mg pseudoefedryny osobie dorosłej, przynajmniej na 30 minut przed lotem, znacząco zmniejsza natężenie bólu uszu. Pseudoefedryna jest sporadycznie zalecana w farmakoterapii priapizmu, jednak ze względu na występowanie licznych działań niepożądanych jak: pobudzenie, zawroty głowy, niepokój, bezsenność, osłabienie, tachykardię, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca częściej wybierane są inne leki. Bywa także używana w leczeniu objawowym wysiłkowego nietrzymania moczu, jednak jak dotąd brak jest badań klinicznych w sposób jednoznaczny potwierdzających jej skuteczność w tej jednostce chorobowej (Pawlaczyk i in. 2017).

6. Efedryna a odchudzanie

Szacuje się, że liczba osób otyłych na świecie rośnie w bardzo szybkim tempie. Krajem najszerzej dotkniętym tym problemem są Stany Zjednoczone. Źródłem globalnego problemu może być postęp, jaki dokonał się na przestrzeni lat. Ludzie mają dostęp do nieograniczonej ilości jedzenia. Człowiek został uwolniony od niektórych prac domowych i zawodowych. Wszystko to prowadzi do choroby jaką jest otyłość. Otyłość oznacza przekroczenie wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI), który możemy zdefiniować jako iloczyn masy ciała (kg) do wzrostu (m) podniesionego do kwadratu. Normą dla tego wskaźnika jest wartość pomiędzy 18,5 a 25. Wartości przewyższające górną granicę sugerują problem z otyłością. Im wyższa wartość tym stan chorobowy jest poważniejszy. Problem otyłości niesie ze sobą wiele powiązanych zaburzeń fizycznych jak i psychicznych. Osoby otyłe często zmagają się z brakiem samoakceptacji. Popadają wtedy w gorszy nastrój, co rekompensują sobie dodatkowymi porcjami posiłków. Często osoby te porzucają naturalne sposoby walki z problemem, jak zwiększoną aktywność fizyczną czy zdrową dietę (Galek i Ortyl

2013). W leczeniu otyłości wykorzystywana jest m.in. efedryna, która poprzez stymulację układu współczulnego oraz obwodowych receptorów β_3 -adrenergicznych, nasila termogenezę i zwiększa wydatek energetyczny. Działanie leku można dodatkowo wspomóc poprzez dodatek kofeiny i kwasu acetylosalicylowego, które spowalniają rozkład efedryny. Niestety opisywane są liczne przypadki zatruc śmiertelnych efedryną, która może powodować zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatię czy udar mózgu (Kujawa i in. 2012). Do 2004 roku efedryna wchodziła w skład suplementów diety, koktajli energetycznych oraz leków stosowanych w leczeniu otyłości. Jednak ze względu na powyższe działania, syntetyczna efedryna została zakazana, a na jej miejsce wprowadzono naturalną synefrynę, której źródłem jest pomarańcza gorzka. Badania sugerują, że synefryna ma działanie termogeniczne, lipolityczne i kataboliczne, jednak bezpieczeństwo jej zażywania jest nadal dyskutowane (Rossato i in. 2011).

7. Efedryna jako środek dopingujący

Efedryna przyspiesza tempo spalania tkanki tłuszczowej, i jednocześnie chroni przed utratą tkanki mięśniowej, stając się tym samym idealnym środkiem pomocniczym dla kulturystów w okresie diety redukcyjnej. Przyjmowana przed treningiem, zwiększa wydolność fizyczną. Zapobiega spadkowi HDL podczas utraty masy ciała i powoduje delikatny spadek LDL. Połączenie efedryny z kofeiną poprawia wydolność beztlenową oraz zwiększa możliwy czas ćwiczeń. Ze względu na powyższe działania efedryna znajduje się na liście zakazanych środków dopingujących opracowanej przez Światową Agencję Antydopingową (*World Anti Doping Agency*, WADA). Wykrycie jej we krwi, osoczu lub moczu zawodnika wyklucza go z rywalizacji sportowej (Trinh i in. 2015). Jednym z najbardziej popularnych suplementów diety używanych przez kulturystów w celach redukcyjnych jest połączenie efedryny (25 – 50 mg), kofeiny (200 mg) oraz aspiryny (60-80 mg), znane jako tzw. ECA. Długotrwałe stosowanie efedryny może mieć negatywny wpływ na serce oraz układ krążenia, może prowadzić do przełomów nadciśnieniowych, zapalenia mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu serca i udarów (Piłkowski i in. 2008).

8. Status prawny efedryny i pseudoefedryny

Efedryna i pseudoefedryna według ustawy z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomanii (tekst jednolity Dz.U. z 2018 r. poz. 1030) są zaliczane do grupy prekursorów narkotykowych kategorii 1. To substancje o dużym potencjale użycia do produkcji narkotyków takich jak metamfetamina czy efedron. W myśl obowiązujących przepisów obród detaliczny środkami odurzającymi, substancjami psychotropowymi i prekursorami będącymi produktami leczniczymi prowadzą tylko apteki i punkty apteczne zapewniając im odpowiednie warunki przechowywania, uniemożliwiające dostęp osób nieuprawnionych do tych środków. Minister Zdrowia określa w drodze rozporządzenia szczegółowe warunki ich przechowywania, prowadzenia dokumentacji w zakresie ich posiadania i obrotu (Czekaj i in. 2015). Łatwa dostępność i relatywnie niska cena preparatów zawierających w swoim składzie efedrynę i pseudoefedrynę spowodowała ich lawinowy wypływ z aptek, wskazując tym samym na dużą skalę pozamedycznego stosowania tych leków. W jednym przypadku apteka została zamknięta, a sprawa trafiła do prokuratury, gdyż sprzedano tam 250 tysięcy opakowań leków z pseudoefedryną. Dlatego Ministerstwo Zdrowia, Rozporządzeniem 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, wprowadziło stosowną zmianę: obecnie jednorazowa sprzedaż leków z pseudoefedryną jest reglamentowana do 720 mg pseudoefedryny.

9. Stosowanie preparatów dostępnych bez recepty (*over-the-counter drugs*, OTC) w celach odurzających

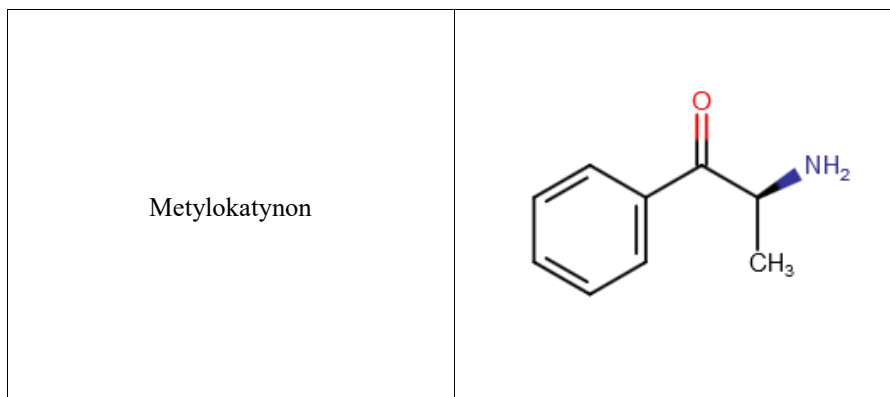
W aptece dostępne są preparaty bez recepty charakteryzujące się działaniem odurzającym. Po te lekarstwa sięgają najczęściej pacjenci w procesie samoleczenia, aby zmniejszyć odczuwane dolegliwości jak przeziębienie, katar, kaszel, ból. Istnieją pewne grupy pacjentów, jak młodzież oraz dzieci wykorzystujące preparaty OTC w celach pozamedycznych, poza wskazaniami lekarskimi,

głównie w celu uzyskania działania narkotycznego. Efedryna i pseudoefedryna stosowane według zaleceń terapeutycznych, w odpowiedniej dawce leczniczej, pozbawione są działania narkotycznego. Natomiast przyjmowane w dawkach znacznie przewyższających dawkę terapeutyczną powodują wystąpienie działania odurzającego. W przypadku zatruc efedryną lub pseudoefedryną stosuje się leki przeciwpsychotyczne pochodne fenotiazyny, a także inhibitory acetylocholinoesterazy, głównie fizostyginę. Efekt terapeutyczny efedryny rozpoczyna się po 30 minutach od jej podania a okres półtrwania wynosi 3-4 godziny. Z łatwością przekracza barierę krew-mózg. W przypadku przedawkowania mogą pojawić się objawy podobne do psychoz paranoidalnych, urojenia, omamy, zaburzenia rytmu serca, wzrost temperatury ciała. Efedryna dostępna jest w lekach na receptę, ale również w preparatach złożonych OTC. Dużo powszechniej stosowaną w lecznictwie pochodną efedryny jest pseudoefedryna. Wykazuje podobne działanie obwodowe do efedryny natomiast posiada znacznie słabsze działanie ośrodkowe. Początek działania obserwuje się po 15- 30 minutach od jej podania, a okres półtrwania wynosi 9-16 godzin (Czekaj i in. 2015). Wśród objawów przedawkowania pseudoefedryny występują: drgawki, halucynacje, wzrost ciśnienia krwi, nieregularne bicie serca, duszności, zaburzenia oddychania, niezwykła nerwowość, niepokój oraz podekscytowanie.

10. Przestępczość narkotykowa - produkcja metamfetaminy i metylokatynonu

Z dostępnych leków OTC zawierających w składzie efedrynę i pseudoefedrynę produkowane są w sposób nielegalny narkotyki. Substancjami psychoaktywnymi uzyskiwanymi w wyniku procesu ich przetwarzania są metamfetamina oraz metylokatynon (Zuba 2007; Tab. 3).

Tab. 3. Nazwa i wzór metylokatynonu (opracowanie własne).



Większość przypadków wiąże się z uzyskaniem metylokatynonu, do produkcji którego wystarczą przedmioty codziennego użytku, a produkcja nie wymaga specjalnych pomieszczeń. Powstały produkt reakcji podawany jest różnymi drogami, m.in. doustnie, *per rectum*, ale również dożylnie, co stwarza dodatkowe ryzyko powikłań, w tym zagrożenie zdrowia i życia (Gustavsson i Escher 2009). Produkcja metamfetaminy jest procesem relatywnie bardziej skomplikowanym i mniej efektywnym. Wymaga większej wiedzy fachowej i większej liczby odczynników oraz urządzeń. Metody otrzymywania narkotyków na bazie pseudoefedryny znajdującej się w lekach OTC można odnaleźć na portalach internetowych (Safjański i Gołębiowski 2015). Ponieważ metylokatynon (efedron; znany wśród użytkowników również jako „metkat”, „kot”, „marcepan” czy „jeff”) można otrzymać w wyniku prostej syntezy, możliwej nawet w warunkach domowych, stał się nowym psychostymulantem, szczególnie popularnym w środowisku narkotykowym. Duże zainteresowanie tym środkiem związane jest także z bardzo silną stymulacją OUN. Efedron powoduje podwyższenie nastroju, zwiększenie napędu psychoruchowego, wielomówność i chęć komunikowania się z innymi, poprawia samoocenę, zmniejsza łaknienia i zapotrzebowanie na sen. Działaniom tym towarzyszą efekty obwodowe jak: suchość w ustach, tachykardia, przyspieszony

płytki oddech, podwyższenie ciśnienia i temperatury ciała (Knap i in. 2018). W przypadku przedawkowania efedronu pojawiają się objawy takie jak: rozpierający ból głowy o bardzo dużym nasileniu, halucynacje, uczucie „zaraz umrę” oraz toksyczny zespół parkinsonowski, szczególnie, gdy podczas syntezy użyto nadmiaru nadmanganianu potasu. Efedron silnie uzależnia, a w wyniku zaprzestania jego przyjmowania mogą pojawić się objawy odstawienne, takie jak: wzmożona senność, zmęczenie, obniżony nastrój, drażliwość, niepokój, anhedonia oraz zwiększone łaknienie (de Bie i in. 2007).

11. Podsumowanie i wnioski

Wprowadzone zmiany legislacyjne, ograniczające dostępność pseudoefedryny nie rozwiązały istniejącego problemu. Placówki dla osób uzależnionych (Monar) notują wśród swoich podopiecznych, wręcz rosnącą popularność metylokатыnonu uzyskiwanego podczas domowej syntezy. Jest on używany jako zamiennik lub dodatek do innych narkotyków, a także bywa łączony z alkoholem, celem uzyskania spotęgowanego działania (Mysłicka i in. 2011). Problem jest niestety szerszy; terapeuci uzależnień sugerują pewną tendencję do nadużywania różnych farmaceutyków dostępnych bez recepty, zwłaszcza wśród młodych ludzi. Osoby te chętnie eksperymentują z różnymi substancjami, wykorzystując je do poprawy nastroju, do dopingu i znoszenia głodu podczas odchudzania czy wspomagania się podczas nauki. Sytuację pogarsza powszechny dostęp do Internetu, gdzie znaleźć można ogromną ilość informacji na temat różnych sposobów odurzania się, czy domowej produkcji narkotyków, co przyczynia się do rozpowszechnienia ich stosowania i licznych negatywnych konsekwencji.

12. Literatura

- Czekaj T, Ciszewski M, Redliński A (2015) Narastające zagrożenie wynikające ze stosowania wybranych preparatów OTC w celach odurzających. *Farmacja Społeczna* 71(3).
- de Bie RM, Gladstone RM, Strafella AP et al. (2007) Manganese-induced Parkinsonism associated with methcathinone (Ephedrone) abuse. *Archives of Neurology* 64(6):886–889.
- Gheorghiev MD, Hosseini F, Moran J et al. (2018) Effects of pseudoephedrine on parameters affecting exercise performance: a meta-analysis. *Sports Medicine - Open* 4(1):44.
- Gustavsson D, Escher C (2009) Mephedrone – Internet drug which seems to have come and stay. Fatal cases in Sweden have drawn attention to previously unknown substance. *Lakartidn* 106(43):2769–2771.
- Herbet M (2012) Niebezpieczeństwo stosowania leków dostępnych bez recepty w celach odurzających. *Czasopismo Aptekarskie* 4 (220):35-38.
- Knap B, Gibuła-Brzuda E, Orzelska-Górka J i in. (2018) Efedron - silny narkotyk pozyskiwany z popularnych leków. *Nauki przyrodnicze i medyczne: postępy w farmakoterapii i onkologii*.
- Kolińska A, Marciniak P, Adamski Z i in. (2016) Alkaloidy- naturalne substancje kardioaktywne. *Kosmos* 65(2):247–256.
- Kujawa A, Szponar J, Szponar E i in. (2012) Szkodliwość leków i środków wspomagających odchudzanie - punkt widzenia toksykologa. *Przegląd Lekarski* 69(8):548-551.
- Motyka M, Marcinkowski J. T (2014) Nowe metody odurzania się. Cz. I. Leki dostępne bez recepty wykorzystywane w celach narkotycznych. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 95(3): 504-511.
- Mysłicka D, Żuk M, Dziurkowski M (2011) Uzależnienie od efedronu - Opis przypadku. *Psychiatria Polska* 45(1):9-85.
- Pawłaczyk M, Korzeniowska K, Jabłecka A (2017) Bezpieczeństwo i skuteczność pseudoefedryny. *Farmacja współczesna* 10:67-71.
- Reynolds J (1989) *Martindale: The complete drug reference*. Londyn: Pharmaceutical Press 29.
- Rossato LG, Costa VM, Limberger RP et al. (2011) Synephrine: from trace concentrations to massive consumption in weight-loss. *Food and Chemical Toxicology* 49(1):8-16.
- Rothman RB, Vu N, Partilla JS et al. (2003) In vitro characterization of ephedrine-related stereoisomers at biogenic amine transporters and the receptorome reveals selective actions as

- norepinephrine transporter substrates. *The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics* 307(1):138–145.
- Safjański M, Gołębiowski J (2015) Przestępczość narkotykowa- produkcja narkotyków z leków zawierających pseudoefedrynę.
- Stoynova V, Getov I (2010) Review of the drug safety profile and prescription regulations of medicinal products containing ephedrine and pseudoephedrine. *Journal of Clinical Medicine* 3(3):41-50.
- Szumny D, Szypuła E, Szydłowski M i in. (2007) Leki roślinne stosowane w chorobach układu oddechowego. *Dental and Medical Problems* 44(4):507–515.
- Trinh KV, Kim J, Ritsma A (2015) Effect of pseudoephedrine in sport: a systematic review. *BMJ Journals Open Sport and Exercise Medicine* 1(1):e000066.
- Wingert WE, Mundy LA, Collins GL et al. (2007) Possible role of Pseudoephedrine and other Over-the-Counter cold medications in the deaths of very young children. *Journal of Forensic Sciences* 52:487-90.
- Zuba D (2007) Medicines containing ephedrine and pseudoephedrine as a source of methcathinone. *Problems of Forensic Sciences* 71:323-333.

5. Witamina D i jej wpływ na organizm człowieka

Vitamin D and it's effect on the human body

Katarzyna Bonio⁽¹⁾, Magdalena Chęć⁽¹⁾, Izabela Borkowska⁽²⁾

⁽¹⁾Zakład Biologii Komórki, Wydział Biologii i Biotechnologii,
Uniwersytet Marii Curie - Skłodowskiej w Lublinie

⁽²⁾Zakład Fizjologii Roślin, Wydział Biologii i Biotechnologii,
Uniwersytet Marii Curie – Skłodowskiej w Lublinie

Katarzyna Bonio: katarzynabonio@gmail.com

Słowa kluczowe: awitaminoza, hiperwitminoza, kalcyferol

Streszczenie

Coraz więcej danych wskazuje, że niedobór witaminy D jest wysoce powszechnym stanem, występującym w około 50% populacji. Problem ten wynika z niedostatecznej syntezy witaminy D w skórze oraz zbyt małej ilości dostarczanej z pokarmem. Wiąże się to z niekorzystnym wpływem na zdrowie ludzi. Stężenie zawartego w osoczu 25- hydroksycholekalcyferolu jest wskaźnikiem poziomu witaminy D w organizmie. Na co dzień witamina D jest kojarzona wyłącznie ze swoim wpływem na zdrowie kości. Jej niedobór prowadzi do krzywicy u dzieci, osteomalacji i osteoporozy u dorosłych. Jednak przeprowadzone badania potwierdziły, że witamina D wpływa na funkcjonowanie całego organizmu człowieka. Niedostateczna synteza witaminy D ma wpływ na aktywność układu sercowo - naczyniowego, rozwój cukrzycy oraz wzrost zachorowalności na choroby nowotworowe i autoimmunologiczne. Suplementacja witaminy D jest prosta, bezpieczna i niedroga. Głównym źródłem witaminy D dla większości ludzi to ekspozycja na światło słoneczne. Stężenie witaminy D w surowicy nie powinno przekraczać 20-30 ng/ml (hiperwitaminoza), natomiast stężenie poniżej 20 ng/l świadczy o jej niedoborze. Odpowiednia suplementacja może zapobiec wystąpieniu wielu chorób dotyczących większości populacji (Napiórkowska i Franek 2009).

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego problemu niedoboru witaminy D na organizm człowieka, oraz wynikających z tego konsekwencji. Ponadto, w pracy opisano wytyczne dotyczące rozpoznawania hiper- i hipowitaminozy D, oraz zalecanej suplementacji.

1. Wstęp

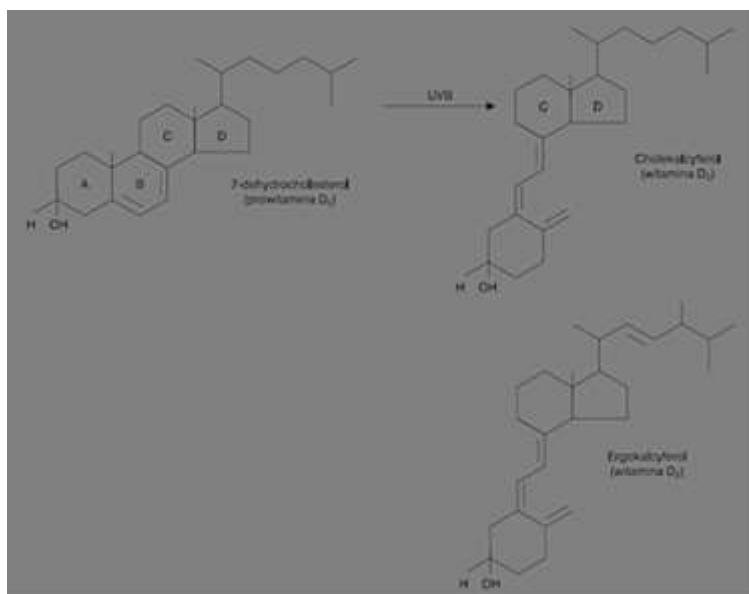
W czasach rewolucji przemysłowej szeroko rozpowszechnioną chorobą wśród dzieci była krzywica. Badania nad tym schorzeniem przyczyniły się do odkrycia witaminy D, oraz sposobu leczenia jej niedoboru. Na początku XIX wieku uczeni zauważyli lecznicze działanie olejów z wątroby dorsza, oraz promieni ultrafioletowych w diagnostyce krzywicy. Przez stulecia medycyna ludowa wykorzystywała tą wiedzę w leczeniu osób chorych na krzywicę. Chemiczną strukturę witaminy D odkryto na początku XX wieku w laboratorium pod kierownictwem profesora Adolfa Windausa. W 1931 grupa angielskich naukowców wyizolowała ergokalcyferol – witaminę D₂ z produktów spożywczych, natomiast w roku 1936 niemiecka grupa naukowców pod kierownictwem profesora Windausa otrzymała cholekalcyferol- witaminę D₃. W roku 1968 w zespole Marka R. Hausslera wyizolowano pierwszy aktywny metabolit witaminy D- 25-hydroksyvitaminę D₃ (Sajkowska-Kozielewicz i Padarowska 2016). Badania przeprowadzone przez Stumpa i jego współpracowników w roku 1979 zasługują na szczególną uwagę. Stwierdzili obecność receptorów VDR (witaminowych receptorów witaminy D) w tkankach i narządach, których funkcja nie jest powiązana z gospodarką wapniowo-fosforanową. Wszystkie osiągnięcia na przełomie ostatnich dziesięcioleci pozwoliły na poznanie nieznanych dotąd właściwości witaminy D (Dittfeld i in. 2014).

Witamina D przez znaczną część ludzi nie jest uważana za ważną substancję odżywczą niezbędną dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Większość otrzymuje pasywnie witaminę D w wyniku ekspozycji na światło słoneczne, dlatego zazwyczaj nie jest konieczne zalecanie doustnej suplementacji, wzbogacającej naszą dietę o witaminę D. Jednak niedobór witaminy D jest

najczęstszym schorzeniem na świecie będącym przyczyną wielu chorób. Receptory witaminy D (VDR) są obecne na wielu różnych typach komórek, w tym w kardiomiocytach, miocytach, komórkach β trzustki, komórkach śródbłonna, neuronach, komórkach odpornościowych i osteoblastach (Alpert i Shaikh 2007). Hipowitaminoza D jest chorobą rzadko rozpoznawaną i leczoną. Najnowsze dane wskazują, że niedobór witaminy D wiąże się z predyspozycją do nadciśnienia, cukrzycy, chorób układu krążenia, chorób zapalnych, autoimmunologicznych oraz nowotworów (Lee i in. 2008). W ostatnich latach badania molekularne i epidemiologiczne potwierdziły wpływ witaminy D na metabolizm tkanek i narządów pozakostnych. Szczególnym osiągnięciem w medycynie było odkrycie receptorów VDR oraz wykazanie plejotropowego działania witaminy D. Stało się to podstawą do przeprowadzenia innowacyjnych badań w poszukiwaniu nowych, dotąd nie znanych właściwości witaminy D - przede wszystkim jej roli w procesach nowotworzenia (Alpert i Shaikh 2007).

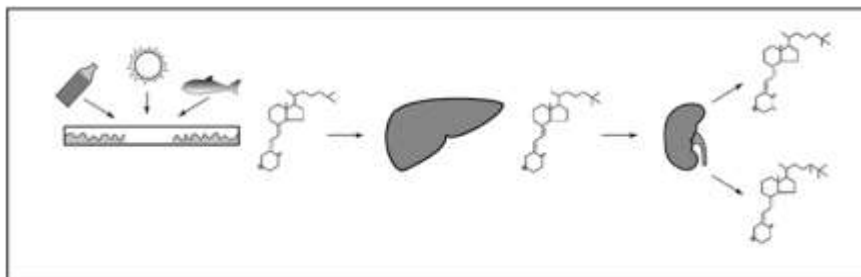
2. Struktura witaminy D

Witamina D (kalcyferol) należy do grupy rozpuszczalnej w tłuszczach (obok witaminy A, E i K) steroidowych związków chemicznych, które łączy czteropierścieniowa struktura wzbogacona bocznym łańcuchem. Do najważniejszych form witaminy D zalicza się cholekalciferol- witamina D₃ naturalnie występująca w organizmach zwierzęcych, oraz ergokalciferol- witamina D₂ wytwarzana w drożdżach i grzybach (Alpert i Shaikh 2007). Do innych form witaminy D i pochodnych związków zaliczamy witaminę D₁ – ergokalciferol z lumisterolem (w stosunku 1:1), witaminę D₄ – 22-dihydroergokalciferol, oraz witaminę D₅ – sitokalciferol, powstającą z 7-dehydrositosterolu (Sajkowska-Kozielewicz i Padarowska 2016).



Rys. 1. Wzory biochemiczne witamin D₂ i D₃. Pod wpływem promieniowania ultrafioletowego UVB dochodzi do otwarcia pierścienia B- prowitamina D (Napiórkowska i Franek 2009).

W wyniku promieniowania słonecznego UVB (długość fal 290-315 nm) witamina D₃ jest syntetyzowana w warstwie podstawowej i kolczystej naskórki z 7-dehydrocholesterolu. W organizmie człowieka (Rys.2) witamina D₃ ulega dwuetapowej reakcji hydroksylacji. W pierwszym etapie (wątroba) powstaje 25-hydroksycholekalcyferol będący markerem jej zawartości w organizmie, z którego w drugim etapie (głównie w nerkach) powstaje 1- α ,25-dihydroksycholekalcyferol, który jest aktywną formą witaminy D (Olędzka 2013, Nowak 2012, Prosser i Johnes 2004).



Rys. 2. Metabolizm witaminy D₃ (Matysiak-Luśnia 2016).

3. Źródła i zapotrzebowanie człowieka na witaminę D

Głównym źródłem witaminy D dla większości ludzi jest ekspozycja na światło słoneczne, dostarczająca ok. 90% tej witaminy (Alpert i Shaikh 2007, Armas i in. 2007). Synteza witaminy D jest zależna od wielu czynników. Proces pigmentacji skóry jest jednym z nich. Melanina hamuje syntezę witaminy D₃ nawet do 99%. Osoby posiadające jasną karnację skóry wytwarzają znacznie więcej witaminy D, niż np. ciemnoskórzy Afroamerykanie. Zmniejszona ilość produkowanej witaminy D wiąże się również z wiekiem. Powyżej 65 roku życia zmniejsza się czterokrotnie pojemność skóry do produkcji witaminy D ze względu na spadek stężenia 7-dehydrocholesterolu. Na zmniejszenie procesu syntezy witaminy D wpływa również miejscowe stosowanie kremów przeciwsłonecznych (krem z filtrem nr 15 obniża produkcję cholekalcyferolu aż o 99,9%, natomiast z nr 8 o 92,5 %). Szerokość geograficzna, pora roku a nawet dnia także wpływają na ilość wytwarzanej witaminy D. Najefektywniejszą syntezę kalcyferolu obserwujemy w okresie letnim między godziną 10.00 a 15.00 na terenach zamieszkałych poniżej 40° szerokości geograficznej. Powyżej 37 równoleżnika w okresie od listopada do lutego ilość dostarczanych fotonów UVB na Ziemię znacznie spada (Jarosz i in. 2017).

Hipowitaminozę D może powodować zaburzenie wchłaniania tłuszczów np. w mukowiscydozie, chorobie Leśniowskiego- Crohna, chorobie nerek i wątroby, a także w przypadku otyłości (Jarosz i in. 2017, Grykiel-Górniak i Puskiewicz 2014, Ołędzka 2013).

Pomiar stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu jest wytyczną zawartości witaminy D w organizmie. Jego stężenie i normy w surowicy przedstawia tabela 1.

Tab. 1. Zakresy stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy, a zawartość witaminy D (Jarosz i in. 2017).

Stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy	Zawartość witaminy D w organizmie
0 – 20 ng/ml (0-50 mmol/l)	Deficyt witaminy D
>20 – 30 ng/ml (50-75 mmol/l)	Suboptymalne stężenie witaminy D
>30 – 50 ng/ml (75-125 mmol/l)	Optymalne stężenie witaminy D
>50 – 100 ng/ml (125-250 mmol/l)	Wysokie stężenie witaminy D
>100 ng/ml (250 mmol/l)	Potencjalnie toksyczne stężenie witaminy D
>200 ng/ml (500 mmol/l)	Toksyczne stężenie witaminy D

Egzogenne źródła witaminy D (Tab.2) pokrywają maksymalnie 20% dziennego zapotrzebowania na witaminę D. Cholekalcyferol pozyskać można z produktów pochodzenia zwierzęcego tj.:

- Tłuste morskie ryby (łosoś, makrela, sardynka)
- Oleje rybne (tran)
- Jaja

- Mięso
- Produkty mleczne

W drożdżach i grzybach znajduje się ergokalcyferol.

Tab. 2. Zawartość witaminy D w pokarmach (Charzewska i in. 2009).

Produkty	Zawartość witaminy D
Węgorz świeży	1200 IU/100g
Dorsz świeży	40 IU/100g
Śledź w oleju	808 IU/100g
Śledź marynowany	480 IU/100g
Ryby z puszki (tuńczyk, makrela)	200 IU/100g
Gotowany/pieczony łosoś	540 IU/100g
Gotowana/ pieczona makrela	152 IU/100g
Ser żółty	7,6 - 28 IU/100g
Żółtka jaja	54 IU/żółtko
Mleko krowie	0,4 – 1,2 IU/100g
Mleko modyfikowane > 1 roku życia	70 -80 IU/100g
Pokarm kobiecy	1,5 – 8 IU/100g
Kaszki mleczno-ryżowe	160 – 480 IU/100g
Kaszki mleczno- zbożowe	64- 80 IU/100g

Dobrze zbilansowana dieta lub odpowiednia suplementacja uzupełniają niedobory witaminy D w organizmie. Ergokalcyferol (witamina D₂), cholekalcyferol (witamina D₃) oraz kalcyfediol (25-hydroksycholekalcyferol) są najlepszymi dostępnymi suplementami witaminy D. Istnieje również możliwość przyjmowania gotowego kalcyferolu (1,25-dihydroksycholekalcyferol), lub alfakalcydiolu (1- α -hydroksycholekalcyferol). Preparaty zawierające witaminę D są bezpieczne i łatwe do podania. Zleca się ich przyjmowanie w trakcie jedzenia, w celu zapewnienia jak największej wchłaniania (Zdrojewicz i in. 2009).

Największe bezpieczne dawki witaminy D przyjmowanej w postaci suplementów wynoszą:

- Dla niemowląt - 1000-1500 IU/24 h
- Dla dzieci w wieku 1-8 lat - 2500-3000 IU/24 h
- Dla dzieci w wieku 9 lat i powyżej, dorosłych oraz ciężarnych - 4000 IU/24h

Wyniki niektórych badań sugerują, że suplementacja witaminy D₃ w dawkach 2000-4000 IU/24 h wpływa na zmniejszenie prawdopodobieństwa zachorowania na nowotwór i choroby autoimmunologiczne. Przyjmowanie witaminy D₃ w dawce wynoszącej co najmniej 400 IU/24 h zaleca się również u niemowląt karmionych piersią i dzieci (Martin i in. 2011).

4. Wpływ witaminy D na organizm człowieka

Witamina D pełni wiele ważnych funkcji w organizmie człowieka, aby mogła je prawidłowo spełniać musi być dostarczana w odpowiednich dawkach. Zarówno nadmiar, jak i niedobór witaminy D może mieć niekorzystny wpływ na zdrowie człowieka.

- **Wpływ witaminy D na układ kostny**

Witamina D wpływa na prawidłową mineralizację tkanki kostnej, należy do hormonów bezpośrednio wpływających na populację komórek kostnych, oraz pośrednio poprzez regulacje gospodarki wapniowo- fosforanowej. Pobudza różnicowanie osteoblastów, wpływa na powstawanie i dojrzewanie osteoklastów, a także warunkuje poprawną mineralizację osteoidu. Witamina D hamuje resorpcję kostną (hamuje wydzielanie parathormonu), warunkuje prawidłową absorpcję wapnia

z przewodu pokarmowego, dzięki czemu chroni przed utratą masy kostnej i w jej konsekwencji do złamań i osteoporozy (Walicka i in. 2012). Do chorób kości związanych z niedoborem witaminy D u dzieci zaliczyć można: krzywicę, zaburzenia wzrostu, deformację szkieletu, oraz zwiększone ryzyko złamań kości, natomiast u dorosłych: ostomalację i osteoporozę (Napiórkowska i Franek 2009).

- **Witamina D w przebiegu cukrzycy**

Wiele przeprowadzonych dotychczas badań sugeruje związek niedoboru witaminy D z zwiększonym ryzykiem na zachorowanie na cukrzycę typu I i II. Zaobserwowano powiązanie pomiędzy szerokością geograficzną, a występowaniem cukrzycy typu I. W badaniach wykazano, że dzieci które nie otrzymywały dostatecznej dawki witaminy D w pierwszych latach życia częściej chorowały na cukrzycę typu I, niż te które miały zapewnioną odpowiednią suplementację tą witaminą. Stwierdzono, że ryzyko rozwoju cukrzycy I typu jest trzykrotnie większe u dzieci z objawami krzywicy. Zaburzenia czynności wydzielniczej komórek β trzustki oraz wrażliwość na insulinę są główną przyczyną rozwoju cukrzycy II typu. Niskie stężenie rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy D determinuje dysfunkcję komórek trzustki, insulinooporności, a w rezultacie do zespołu metabolicznego i otyłości (Martin i in. 2011).

- **Witamina D a ryzyko rozwoju raka**

Liczne badania potwierdziły, że stężenie witaminy D poniżej 50 nmol/l (20ng/ml) wpływa na zwiększoną (ok.30-50%) zachorowalność i śmiertelność z powodu zachorowań na nowotwory trzustki, jelit, gruczołu krokowego, czy chłoniaków (Kuryłowicz i in. 2017). Wykazano związek pomiędzy miejscem zamieszkania, a ryzykiem zachorowania na nowotwór. Wyższy wskaźnik zachorowalności na choroby nowotworowe odnotowano wśród mieszkańców zamieszkujących strefę klimatyczną powyżej 35 stopnia szerokości geograficznej (ze względu na niższy poziom witaminy D, spowodowanej brakiem odpowiedniego nasłonecznienia), w porównaniu do społeczności zamieszkujących niższe szerokości geograficzne. W badaniach wykazano związek pomiędzy aktywną formą witaminy D₃ (kalcytiolem) a obecnością receptora VDR (*ang. Vitamin D Receptor*), który występuje m. in. w gruczole krokowym, sutku, mózgu i jelicie grubym. Potwierdzono, że kalcytiol bierze udział w regulacji cyklu komórkowego, hamuje proliferację komórek nowotworowych na granicy faz G1/G0, przyczyniając się do ich ostatecznego zróżnicowania (Kuryłowicz i in. 2017, Sajkowska-Kozielewicz i Padarowska 2016, Zdrojewicz i in. 2015, Jacobs i in. 2011).

- **Neuroprotecyjne działanie witaminy D**

Obecność VDR stwierdza się również w obwodowym i centralnym układzie nerwowym. W przypadku zbyt niskiego stężenia witaminy D we krwi może dojść do zaburzeń kognitywnych oraz choroby Alzheimera (Alpert i Shaikh 2007). Ponadto witamina D wpływa na wzrost syntezy neurotransmiterów (dopaminy), w wyniku czego może mieć związek z rozwojem choroby Parkinsona. W przypadku osób chorych na stwardnienie rozsiane suplementacja witaminą D może wpłynąć na hamowanie demielinizacji neuronów. Witamina D reguluje kanały wapniowe, co ma istotną rolę w neuroprotekcji i immunomodulacji (Sajkowska-Kozielewicz i Padarowska 2016).

- **Witamina D w terapii chorób o podłożu autoimmunologicznym**

Pochodne witaminy D znalazły zastosowanie w leczeniu łuszczycy- nawracającej, przewlekłej choroby układowej o podłożu immunologicznym. U pacjentów ze stwierdzoną osteoporozą po podaniu doustnym 1 α -hydroksycholekalcyferolu stwierdzono złagodnienie zmian łuszczycowych. Wyniki badań klinicznych potwierdziły, że pochodne witaminy D stosowane zarówno doustnie, jak i zewnętrznie powodują remisję zmian łuszczycowych u około 70-80% badanych, ponadto hamują proces proliferacji keranocytów. Badano również profil zmian łuszczycowych po zadziałaniu pochodnych witaminy D. Leczenie chorych na łuszczycę kalcioprienem (pochodna witaminy D) spowodowało wzrost stężenia interleukiny 10 o 57% oraz spadek stężenia interleukiny 8 o 70 % w porównaniu z grupą badanych, którym podawano placebo (Kuryłowicz i in. 2017, Napiórkowska i Franek 2009).

- **Witamina D w przebiegu chorób sercowo - naczyniowych**

Według danych z lat 2001-2004 NHANES (ang. National Health and Nutrition Examination Survey) obniżony poziom witaminy D znacznie korelował z częstością występowania chorób układu sercowo- naczyniowego, do których należą min. choroba wieńcowa. Ponadto odpowiednia suplementacja pochodnymi witaminy D wpływa na kurczliwość mięśnia sercowego, zmniejsza ryzyko udaru, niewydolności serca lub zachorowania na nadciśnienie tętnicze (Grykiel-Górniak i Puskiewicz 2014).

- **Witamina D w leczeniu schizofrenii i depresji**

Hipowitaminozę D odnotowano wśród pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią. W grupie chorych w ciężkiej fazie choroby odnotowano spadek poziomu witaminy D w osoczu o około 48% w porównaniu do pacjentów w trakcie remisji schorzenia. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że istnieje korelacja pomiędzy stężeniem witaminy D, a przebiegiem schizofrenii. Podobne wnioski uzyskano w badaniach między związkiem występowania depresji, a niedoborem witaminy D. Wyniki pracy nad leczeniem zaburzeń o charakterze depresyjnym opublikowane w 2014 roku wskazują, że pacjenci ze zdiagnozowaną depresją mają znacząco niższy poziom kalcyferolu w odniesieniu do badanych z grupy kontrolnej (Sajkowska-Kozielewicz i Padarowska 2016, Tukaj 2008).

5. Skutki zdrowotne nadmiernego spożycia witaminy D

Skutkiem zdrowotnym nadmiernego spożycia witaminy D jest hiperwitaminoza D. Jest następstwem nadmiernego stosowania suplementów diety zawierających witaminę D, lub intensywnej ekspozycji na słońce. Objawia się ona zwiększeniem uczucia pragnienia, utratą apetytu, nudnościami, biegunkami, wzmożonym oddawaniem moczu. Powoduje ośpienie i osłabienie, a także zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na kamicę pęcherzyka żółciowego oraz nerek (Dittfeld i in. 2014).

6. Podsumowanie

W ciągu ostatnich dekad zwiększyła się liczba chorób, za których rozwój i przebieg może odpowiadać niedostateczna ilość dostarczanej do naszego organizmu witaminy D. Duża część populacji całego świata wykazuje niedobór witaminy D. Problem ten związany jest ze zbyt małą ilością pozyskiwanego kalcyferolu w trakcie skórnej syntezy, zaburzeniami przemian biochemicznych do aktywnej formy witaminy D, lub niewystarczająca ilość dostarczana w diecie. Wszystkie te czynniki mogą negatywnie wpłynąć i zaburzyć szereg procesów mających duże znaczenie dla zachowania zdrowia. Rozwój badań nad witaminą D przedstawił jej spektrum możliwości w prewencji i leczeniu wielu chorób.

7. Literatura

- Alpert PT, Shaikh U (2007) The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems: *Biological Research* (9): 117- 129
- Armas LA, Dowell S, Akhter M et al. (2007) Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color: *Journal of the American Academy Of Dermatology* (57): 588-593
- Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A i in. (2009) Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – 2009 57-61
- Dittfeld A, Gwizdek K, Koszowska A i in. (2014) Wielokierunkowe działanie witaminy D: *Annales Academiae Medicae Silesiensis* 68(1): 47-52
- Grykiel-Górniak B, Puskiewicz M (2014) Witamina D- nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii: *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (68): 359-68
- Holick MF (2010) *Book Vitamin: Springer* 12-57

- Jacobs ET, Thompson CA, Flatt SW, et al. (2011) Vitamin D and breast cancer recurrence in the Women's Healthy Eating and Living Study: *The American Journal of Clinical Nutrition* 93(1): 108-117
- Jarosz M, Rychlik E, Stoś K (2017) Normy żywienia dla populacji Polski: Instytut Żywności i Żywienia 147-150
- Kuryłowicz A, Bednarczuk T, Numan J (2017) Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych: *Endokrynologia Polska* 58(2): 140-152
- Lee HJ, MD, James H, O'Keefe, et al. (2008) Vitamin D Deficiency An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor?: *Journal of the American College of Cardiology* 1950-1956
- Martin T, RD, CDE i in. (2011) Witamina D a cukrzyca: *Diabetologia po Dyplomie* (8): 21-25
- Matysiak-Luśnia K (2016) Witamina D i jej znaczenie u krytycznie chorych: *Anestezjologia Intensywna Terapia* (48): 209-216
- Napiórkowska L, Franek E (2009) Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej: *Choroby Serca i Naczyń* 6(4): 203-210
- Nowak J (2012) Rola witaminy D w chorobach ośrodkowego układu nerwowego: *Neuropsychiatria and Neuropsychology* 7(2): 85-92
- Olędzka R (2013) Witamina D w świetle badań ostatnich lat: *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 46(2): 121-131
- Prosser E, Johnes G (2004) Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D: *Trends in Biochemical Sciences* (29): 664-673
- Sajkowska-Kozielewicz J, Padarowska K (2016) Witamina D – składnik o wielostronnym działaniu: *Herbaslim* 35-58
- Tukaj C (2008) Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia: *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (62): 502-510
- Walicka M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E (2012) Witamina D – wpływ na kość: *Postępy Nauk Medycznych* 15(3): 232-236
- Zdrojewicz Z, Chruszczewska E, Miner M (2015) Wpływ witaminy D na organizm człowieka: *Medycyna rodzinna* 2(18): 61-66

6. Zaburzenia językowe w chorobie alkoholowej - egzemplifikacja

Linguistic disorders in alcohol dependence – exemplification

Ciszewska-Psujek Urszula

Zakład Logopedii i Językoznawstwa Stosowanego, Wydział Humanistyczny, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin

Opiekun naukowy: Jolanta Panasiuk

Panasiuk Jolanta: jolanta.panasiuk@poczta.umcs.lublin.pl

Słowa kluczowe: alkoholizm, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia funkcji wykonawczych, sprawności narracyjne, mechanizmy neurokompensacyjne.

Streszczenie

Uzależnienie od alkoholu jest przewlekłą chorobą powodującą wieloukładowe i wielonarządowe uszkodzenia. Toksyczne oddziaływanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy prowadzi do zaburzeń poznawczych, w tym funkcji wykonawczych i pamięci oraz zaburzeń przetwarzania informacji emocjonalnych. Powstałe dysfunkcje poznawcze wpływają na sposób pojmowania rzeczywistości przez człowieka oraz na możliwość reprezentowania jej w zachowaniach językowych. Diagnoza zaburzeń mowy osób uzależnionych od alkoholu może dokonać się poprzez ocenę sprawności narracyjnych, które odzwierciedlają tkwiącą w ludzkim umyśle wiedzę o świecie, czyli sposób poznawczego reprezentowania świata. W niniejszym artykule omówione zostaną mechanizmy neurokompensacyjne i przedstawione zostaną językowe wykładniki postawy konkretnej przebywających na terapii alkoholowej trzech mężczyzn uzależnionych od alkoholu.

1. Wstęp

Uzależnienie od alkoholu jest przewlekłą chorobą, prowadzącą do uszkodzeń wieloukładowych i wielonarządowych (Woronowicz 2001; Ryszkowski i in. 2015). Wieloletnie toksyczne oddziaływanie alkoholu etylowego i jego metabolitów na ośrodkowy układ nerwowy osłabia przepływ krwi oraz zmienia metabolizm glukozy struktur czołowych, układu limbicznego i mózdzku, co w konsekwencji prowadzi do trwałego zmniejszenia się liczby i rozmiaru neuronów oraz połączeń neuronalnych (Parsons 1998; Pfefferbaum i in. 2001; Sullivan i in. 2000; Nowakowska i in. 2007). Teratogenne działanie alkoholu przyczynia się do powstawania zaburzeń poznawczych, w tym funkcji wykonawczych (m. in. trudności w rozwiązywaniu problemów złożonych, podejmowaniu decyzji i elastycznej zmianie strategii działania, zaburzenia planowania, nadzoru wykonania i korekty własnych działań, hamowania reakcji automatycznych, zaburzenia elastyczności poznawczej) i pamięci operacyjnej¹ oraz zaburzeń przetwarzania informacji emocjonalnych. (Nowakowska i in. 2007; Bechara i in. 2001; Noël 2002; Cunha i Novaes 2004; Rosenbloom 2005; Lezak 1995; Blume i in. 2005; Dao-Castellana i in. 1998).

Przyjmując stanowisko zwolenników jednoczynnikowej koncepcji działania mózgu (P. Marie, H. Heada, J. H. Jacksona, K. Goldsteina oraz D. von Lancker), należy stwierdzić, iż konsekwencją uszkodzenia mózgu jest ogólne obniżenie danej funkcji bez względu na miejsce uszkodzenia, a powstałe na jego skutek zaburzenia językowe interpretowane są w kontekście zaburzeń poznawczych (Maruszewski 1970; za: Panasiuk 2012). Na gruncie teorii antylokalizacyjnej K. Goldstein (1948, za: Panasiuk 2012) sformułował popartą obszernym materiałem klinicznym tezę, iż organizm ludzki jest złożonym układem o określonej konfiguracji czynników oraz opracował zestawy zachowań, charakteryzujących ludzi zdolnych do przyjęcia postawy abstrakcyjnej lub postawy konkretnej. Zachowania w postawie konkretnej są zależne od okoliczności określonej sytuacji (zwykle codziennej, nawykowej czynności), jednostkowego doznania i sensualnego doświadczenia człowieka. Reakcje słowne powstające jako wynik konkretnego postrzegania

¹ Jest ona pamięcią krótkotrwałą, pozwalającą na jednoczesne przechowywanie kilku porcji informacji przez krótki okres i wykrywanie związków między nimi (Nowakowska i in. 2007).

rzeczywistości są powiązane Reakcje s z aktualnie działającymi bodźcami, a zachowania językowe są ściśle zależne od wcześniej wytworzonych reakcji słownych na daną sytuację. W wypowiedziach osób o konkretnej postawie wobec świata zewnętrznego zauważa się zbyt dużą koncentrację na szczegółach związanych z sytuacją. Postawa konkretna charakteryzuje się tendencją do opisywania przedmiotów ze względu na ich użyteczność oraz niezdolnością do grupowania przedmiotów według jakiejś cechy (forma, materiał, kolor). W konsekwencji uszkodzenia mózgu postawa konkretna zaczyna dominować nad postawą abstrakcyjną.

W psychologii orientacja poznawcza jest podstawową cechą układów żywych, polegającą na wykorzystaniu zmian w otoczeniu jako informacji niezbędnych do życia. Jest także aktywnym poszukiwaniem informacji o konkretnych właściwościach świata zewnętrznego w celu przewidzenia pewnych zdarzeń. Przetwarzaniem informacji zajmuje się mózg, który koduje je według określonych zasad. Ta „pozyskana” przez mózg człowieka wiedza o świecie zostaje ujęta w słowa, które składają się na język. Organizowanie informacji u człowieka dokonuje się zarówno na drodze wytwarzania przez mózg wrażeń i spostrzeżeń, jak i przez doświadczenie jednostki lub jakiejś grupy ujęte w struktury języka (Obuchowski 1970; por. Panasiuk 2012). Organizowanie informacji jest możliwe dzięki funkcjonowaniu trzech poziomów orientacji w rzeczywistości zewnętrznej: kodu konkretnego, kodu hierarchicznego i kodu twórczego.

Układ konkretny jest wspólny dla ludzi i zwierząt, analizuje i różnicuje fragmenty rzeczywistości i obejmuje kod monokonkretny – naturalny, pierwotny i najmocniej związany z doświadczeniem zmysłowym, pozwalający jednak rozróżnić bodźce o jednej modalności oraz kod polikonkretny analizujący doświadczenia wielomodalne. Reakcje słowne powstające na tym poziomie rozumienia bodźców zewnętrznych są związane kontekstowo z zaistniałą sytuacją doświadczaną przez jednostkę. Językowe zachowania występujące w układzie monokonkretnym mają charakter odruchowo-warunkowy. Funkcjonują one jako struktury automatyczne, formułiczne i są wyuczonymi w sposób probabilistyczny (statystyczny) reakcjami słownymi, powstałymi dzięki osobistemu doświadczeniu. (Obuchowski 1970; por. Panasiuk 2012).

W konsekwencji pojawienia się deficytów poznawczych u niektórych osób uzależnionych od alkoholu może dojść do obniżenia postawy hierarchicznej i dominacji postawy konkretnej oraz ukonkretnienia języka. Diagnoza deficytów językowych osób uzależnionych od alkoholu może dokonać się poprzez ocenę sprawności narracyjnej, która odzwierciedla tkwiącą w ludzkim umyśle wiedzę o świecie, czyli sposób poznawczego reprezentowania świata (Trzebiński 2002)¹.

2. Materiał i Metody

Możliwość deterioracji poznawczej osób nadużywających alkoholu skłania do próby określenia spektrum zaburzeń językowych w alkoholizmie, ukrywających się w strukturach najdoskonalszej z form językowej ekspresji, jaką jest sprawność narracyjna. Badania prowadzone są wśród pacjentów Całodobowego Oddziału Terapii Uzależnienia od Alkoholu (COTUA) w Szpitalu Neuropsychiatrycznym im. Mieczysława Kaczyńskiego w Lublinie pod kierunkiem naukowym prof. nadzw. dr hab. J. Panasiuk. Badanie sprawności narracyjnej prowadzone jest grupie mężczyzn w wieku 35-65 lat, z wykształceniem zawodowym lub średnim dotkniętych chorobą alkoholową – będących w ciągu alkoholowym, ale nie w stanie upojenia w czasie badania oraz podejmujących terapię odwykową i utrzymujących abstynencję od 2 do 8 tygodni. Teksty narracyjne są porównywane z wytworami osób z grupy kontrolnej – mężczyzn spożywających alkohol w sposób kontrolowany, zdrowych pod względem somatycznym, neurologicznym i psychicznym oraz dobranych ze względu na charakterystykę społeczną. Próby dotyczące rozumienia i umiejętności budowania kategorii narracyjnych obejmują: opowiadanie na podstawie historyjki obrazkowej, obejrzanego filmu, przeczytanego fragmentu tekstu literackiego i użytkowego, autobiografię oraz opis sytuacji na

¹ Tematyka zaburzeń językowych w chorobie alkoholowej została podjęta przeze mnie w trzech innych rozprawach: Ciszewska-Psujek U (2017a) Sprawność narracyjna w chorobie alkoholowej: Logopedia Silesiana 6: s. 159-188; Eadem (2017b) Zaburzenia językowe w uzależnieniu od alkoholu – w poszukiwaniu metodologii badawczej: Logopedia 46: 175-192; Eadem (2017c) Językowe wykładniki poznawczej deterioracji w chorobie alkoholowej – artykuł pokonferencyjny, złożony do druku, po interdyscyplinarnej, ogólnopolskiej konferencji studencko-doktoranckiej *JĘZYK-UMYŚL-POZNANIE*, zorganizowanej przez Kieleckie Towarzystwo Naukowe 11-12 października 2017 r.

zdjęciu, krajobrazu, przedmiotu, obrazu typu martwa natura, obrazu abstrakcyjnego, a także kognitywny opis postaci.

W niniejszym artykule przedstawione i przeanalizowane (pod kontem wykładników konkretnego języka) zostaną wypowiedzi narracyjne trzech mężczyzn i będą dotyczyły wybranych prób eksperymentalnych: opowiadania na podstawie historyjki obrazkowej (bodźce konkretne, sensoryczne), opowiadania na podstawie przeczytanego tekstu użytkowego (bodźce abstrakcyjne, słowa). W Tab. 1 umieszczono materiał wizualny oraz tekst, na podstawie których badani mężczyźni zbudowali wypowiedzi narracyjne (opowiadania).

Tab. 1. Materiał wizualny i tekst wykorzystany w badaniu zaburzeń językowych w chorobie alkoholowej

Historyjka obrazkowa <i>Podróżnik</i>	Tekst <i>Film jako terapia</i>
	<p>Kino wywołuje w nas prawdziwe emocje. Instynktownie wybieramy: romans, kryminał lub thriller. Niektórzy pasjami oglądają komedie romantyczne. To nie przypadek. Film może być lekarstwem na stres, samotność, nudę, zły nastrój. „Nie pamiętam, by moja mama kiedykolwiek płakała, nawet w dramatycznych chwilach życia zawsze znajdowała wyjście z sytuacji. Natomiast, zawsze płacze, kiedy ogląda wzruszające romanse, denerwuje się dramataми, nie cierpi horrorów. Przeżywa fabułę jak własne życie” – opowiada 27-letnia Kasia – internautka. Ta z kolei jest pasjonatką filmów o poważnych sprawach, uważa tydzień za stracony, jeśli nie obejrzy dobrego filmu, ale niekoniecznie komedii. „Niektórzy ludzie mają potrzebę analizowania trudnych problemów tego świata. Są wrażliwi i dojrzałi emocjonalnie. W kinie szukają ważnych przeżyć, nie relaksu” – mówi psycholog z Warszawy. Zanim kupisz bilet do kina, zastanów się, w jakim jesteś stanie psychicznym. Jeśli źle się czujesz, nie idź na dramat, który cię bardziej zmartwi, ale wybierz raczej komedię. Niektórzy psycholodowie polecają kino. To jedna z metod terapeutycznych.</p>

Źródło: www.herlufbidstrup.org/ [dostęp 4.12.2017]; <https://www.poradnikzdrowie.pl/tag/hygge-ksiazka,tg-UMB3-34Bo-vsuf/?page=28> [dostęp 4.12.2017].

Umieszczona poniżej Tab. 2 przedstawia podstawowe dane społeczne i kliniczne badanych mężczyzn.

Tab. 2. Charakterystyka badanych mężczyzn

Lp.	Kod	Wiek	Miejsce zamieszkania	Wykształcenie	Rozpoznanie medyczne	Czas trwania choroby (w latach)	Czas trwania abstynencji i terapii	
							(w tygodniach)	
1.	M1	63	wieś	zawodowe	zespół uzależnienia od alkoholu	27	2	2
2.	M2	45				10	3	3
3.	M3	37				2	8	6

Badani mężczyźni mają podobną charakterystykę społeczno-kliniczną, choć różni się danymi dotyczącymi wieku, czasu trwania choroby alkoholowej oraz czasu utrzymania abstynencji i długości terapii. Niemniej jednak zaprezentowane w dalszej części rozprawy wyniki analiz wybranych wypowiedzi narracyjnych mogą stanowić podstawę do zweryfikowania postawionych wcześniej hipotez.

3. Wyniki i dyskusja

W Tab. 3 umieszczono wypowiedzi narracyjne badanych mężczyzn powstałe na podstawie historyjki obrazkowej *Podróżnik*. Każda wypowiedź podzielona jest na tytuł, treść opowiadania i alternatywne zakończenie.

Tab. 3. Wypowiedzi narracyjne (opowiadania) badanych mężczyzn na podstawie historyjki obrazkowej „Podróżnik”

M1	M2	M3
Tytuł: Nieudana wizyta, czy co?	Tytuł: Może wyjazd do rodziny? Miał plecak, zostawił.	Tytuł: –
Nie wiem, czy to Mikołaj, czy kto to taki, przyszedł z takim <u>workiem wielkim prezentów</u> . Z laską. (po chwili) Puka do drzwi. No niby mu otworzyli. Ale nie zabawił długo, bo tu...jakby na przystanek wyszedł, tramwajowy, <u>z tym workiem</u> . Tu już jedzie. (po chwili) A tu znowu jakiś bilet kupuje? Czy co? (po chwili) A tu siedzi. Gdzieś słońce...Co to jest? No, że on to ogląda. Bagaż położył sobie na tym, półce. A tu on przyjechał do jakiejś miejscowości wczasowej, czy co? A tu czyta tablicę, gdzieś wędruje <u>z tym workiem</u> . Tu jakby pusty ma ten worek. Jeszcze zostawił w hotelu <u>prezenty</u> , czy co? No jakiś szlak, tu informuje, sobie idzie. Wycieczkowy.	No jest pan, grubszy, wkłada kurtkę. Dalej kurtka jakiegoś chyba wędrownika. <u>Bierze laskę, plecak</u> . Pali no, nie zauważyłem tu, pali pajkę. Ma czapkę taką tą. <u>Ubrany jest, z plecakiem, z laską</u> . Wychodzi i idzie na stację kolejową. Na stacji czeka na peronie. Nadjeżdża pociąg. <u>Wsiada</u> do pociągu. <u>Wsiada</u> do przedziału. <u>W przedziale siedzi pani</u> w kapeluszu z torebką. <u>Siedzą oboje w przedziale</u> . Dojechał chyba gdzieś do dworca. Dalej kupuje (pauza) chyba bilet drugiej klasy. <u>Siada w przedziale</u> . Na półce wkłada psy...uuu... Na półkę kładzie plecak (dłuższa pauza). No i tutaj dalej chyba <u>wysiadł z pociągu</u> . To jest chyba stacja, stacja. I zakłada plecak, czapkę, fajkę, laskę i sobie stoi pięć minut, coś tam, coś tam, nie wiem. Bo nie po polsku. No i idzie, dochodzi do, jest drogowskaz, dochodzi do jakiejś tam miejscowości, lasku. Tylko że z pustym plecakiem	No tutaj jakby się on wybierał gdzieś na wakacje. (długa przerwa) Nie wiem, jakoś nie nie.
Alternatywne zakończenie: Jakby te <u>prezenty</u> gdzie zostawił, powinni go przyjąć, czy jak? A tu się nie udało. Nikt nie chciał tych jego <u>prezentów</u> .	Alternatywne zakończenie: –	Alternatywne zakończenie: –

W wypowiedziach trzech mężczyzn zauważa się problemy organizacji twórczej, do których należą trudności w planowaniu i budowaniu wypowiedzi oraz dekodowaniu znaczenia ukrytego w rysunkach historyjki obrazkowej. Największe problemy w planowaniu i budowaniu wypowiedzi narracyjnej ma Mężczyzna 3 (M3), gdyż jego wypowiedź ogranicza się jedynie do jednego zdania pojedynczego. W wypowiedzi Mężczyzny 2 pojawiają się liczne pytania, natomiast w opowiadaniu Mężczyzny 2 – wyrazy modalne, takie jak chyba, nie wiem, które świadczą o trudnościach w sformułowaniu myśli. Badane osoby nie rozumieją sensu wydarzeń przedstawionych w historyjce oraz nie potrafią odtworzyć ich w logicznym porządku przyczynowo-skutkowym, pomijając niektóre z nich lub dodając nowe. Przyczyny tych trudności mogą być konsekwencją zaburzeń pamięci operacyjnej, recepcji, percepcji wzrokowej.

Powtarzający się motyw „worka prezentów” i „świętego Mikołaja” w wypowiedzi Mężczyzny 1, potwierdza jego skłonność do preferowania sformułowań warunkowanych kontekstem i konkretnym bodźcem oraz do obecności automatyzmów. Również motyw „wsiadania i wysiadania z pociągu”, obecny w opowiadaniu Mężczyzny 2, świadczy o silnym związku z działającym bodźcem konkretnym i kontekstem sytuacyjnym przedstawionym w ilustracjach historyjki obrazkowej.

W odpowiedzi na postępującą neurodegenerację uruchamiają się mechanizmy kompensacyjne, do których należą: formułczość, schematyczność i szablonowość wypowiedzi (potęgują je liczne powtórzenia i paralelne konstrukcje składniowe obecne w tekstach Mężczyzny 1 i 2), konfabulacje oraz pozorne bogactwo słów przy faktycznym ubóstwie treści. Pacjenci mają problem także z uogólnianiem, co potwierdzają wyrazy modalne składające się na tytuł opowiadania Mężczyzny 1 i 2 lub niemożność nadania tytułu (Mężczyzna 3). Charakterystyczne dla uszkodzeń płatów czołowych obniżenie sprawności rozwiązywania nowych problemów uwidacznia się trudnościami w sformułowaniu alternatywnego zakończenia historii, co tłumaczy silny związek z jednostkowym doświadczeniem, stereotypem i działaniem schematycznym.

W Tab. 4 znajdują się opowiadania na podstawie przeczytanego tekstu użytkowego *Film jako terapia*, skonstruowane przez badanych mężczyzn.

Tab. 4. Wypowiedzi narracyjne (opowiadania) badanych mężczyzn na podstawie przeczytanego tekstu "Film jako terapia"

M1	M2	M3
Tytuł: No, terapia chyba.	Tytuł: –	Tytuł: –
No nie każdy lubi jednakowe filmy. Niektórzy komedie, niektórzy dramaty psychologiczne czy tam coś. (pauza) I nie zawsze można pójść do kina, będąc w złym nastroju na jakiś dramat. Raczej trzeba wybrać komedię, żeby się zrelaksować. No i na koniec. Co tam było napisane? Że często się utożsamiamy z bohaterami. Próbuje ich naśladować, co może wychodzi nam na dobre, nie?	Może, wybierając się tam do kina czy to tam na romans, czy tam na jeszcze jakiś inny film...No nie powiem. Naprawdę nie pamiętam. Tak, jak pani powiedziałam. Przeczytałem, ale...	No kino, że powoduje w nas emocje. Zależy, jaki film się ogląda. No to wszystko.

Powstałe teksty są mało spójne pod względem semantycznym i strukturalnym. Badani mężczyźni nie zrozumieli czytanego tekstu i nie zapamiętali jego treści, co może mieć swoją przyczynę w niesprawnie działającej pamięci operacyjnej lub recepcji/percepcji wzrokowej. Wypowiedzi badanych osób są stereotypowe i prezentują ich wiedzę i doświadczenie na temat różnych preferencji filmowych oraz emocji, które wywołują filmy. Powstałe teksty narracyjne są warunkowane kontekstem sytuacyjnym, który zawiera się w czytanim przez mężczyzn tekście. Skłonność do konfabulacji i mówienia o tym, co wiem, a nie, co przeczytałem, jest mechanizmem kompensacji problemów z pamięcią operacyjną. Brak tytułu (M2, M3) lub jego niejasność, lakoniczność (M1) świadczą o niezrozumieniu treści czytanego tekstu. W wypowiedziach badanych mężczyzn pojawiają się trudności w aktualizacji słów i nominacji, stąd też obecność pytań i konstrukcji modalnych.

4. Wnioski

Niezależnie od czasu i intensywności spożywania alkoholu, czasu abstinencji, wieku, wykształcenia, funkcjonowania społecznego, alkohol mógł zadziałać destrukcyjnie na struktury poznawcze badanych mężczyzn, a w konsekwencji doprowadzić do powstania trudności językowych i obniżenia sprawności narracyjnej.

Zmiana systemu poznawczego w chorobie alkoholowej uwidacznia się w zachowaniach narracyjnych i objawia się konkretyzacją postawy. Do wykładników postawy konkretnej należą: problemy organizacji twórczej, trudności w dekodowaniu znaczenia, planowaniu i budowaniu wypowiedzi, obniżenie sprawności rozwiązywania nowych problemów, silny związek z jednostkowym doświadczeniem, stereotypem i działaniem schematycznym. W odpowiedzi na postępującą neurodegenerację pojawiają się mechanizmy kompensacji, które objawiają się:

dygresyjnością, konfabulacjami, formuliczną wypowiedzi, a także częstym bogactwem słów przy faktycznym ubóstwie treści.

Na obniżenie sprawności narracyjnej wpływają także zaburzenia pamięci operacyjnej, recepcji i percepcji wzrokowej.

Dane zgromadzone w Tab. 6 odnoszą się do występowania wykładników konkretnej postawy wobec rzeczywistości oraz mechanizmów neurokompensacyjnych w poszczególnych typach wypowiedzi narracyjnych badanych mężczyzn.

Tab. 6. Wykładniki postawy konkretnej i mechanizmy nerokompensacji w wypowiedziach narracyjnych badanych mężczyzn

Wykładnik postawy konkretnej/mechanizm neurokompensacji	Opowiadanie na podstawie historyjki obrazkowej			Opowiadanie na podstawie przeczytanego tekstu		
	M1	M2	M3	M1	M2	M3
Problemy w dekodowaniu znaczenia	+	+	+	+	+	+
Zaburzenia planowania i budowania wypowiedzi	+	+	+	+	+	+
Związek z aktualnie działającym bodźcem i kontekstem sytuacyjnym	+	+	+	+	+	+
Tendencja do opisywania rzeczy ze względu na ich użyteczność	-	-	-	+	+	+
Problemy w uogólnianiu (tytuł)	+	+	+	+	+	+
Trudności w rozwiązywaniu nowych problemów (alternatywne rozwiązanie historii)	+	+	+	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Schematyczność wypowiedzi	+	+	-	+	+	+
Stereotypowość wypowiedzi	+	+	-	+	+	+
Związek z jednostkowym doświadczeniem	-	-	-	+	+	-
Automatyzmy	+	+	-	+	+	+
Konfabulacje	+	+	-	+	+	-
Detalizacja	-	-	-	-	-	-
Dygresyjność	+	+	-	+	+	-
Ubóstwo treści	+	+	+	+	+	+

Scharakteryzowani w artykule mężczyźni zostali dobrani ze względu na podobną charakterystykę społeczną (miejsce zamieszkania, wykształcenie, rodzaj spożywanego alkoholu). Badani mężczyźni są jednak w różnym wieku, także wiek inicjacji alkoholowej oraz czas nadużywania alkoholu każdego z nich jest inny. Największe problemy w planowaniu i budowaniu wypowiedzi narracyjnych oraz wiele wykładników postawy konkretnej wobec rzeczywistości można zauważyć w wypowiedziach mężczyzny 3. Mimo, że jest on najmłodszy z przedstawionych w niniejszym artykule osób i deklaruje tylko 2 lata uzależnienia od alkoholu, problem nadużywania substancji psychoaktywnej pojawił się u niego już kilkanaście lat wcześniej, czyli wówczas, gdy był on nastolatkiem. Być może teratogenne działanie alkoholu na młody, rozwijający się organizm było

silniejsze, a w konsekwencji doprowadziło do zaburzeń poznawczych, obecnych również w wieku dojrzałym. Należy podkreślić, że mimo zaburzeń pamięci krótkotrwałej, mniej wykładników konkretnej postawy wobec rzeczywistości i zdecydowanie lepsze sprawności językowe posiada drugi z badanych mężczyzn (M2), kilkanaście lat młodszy od Mężczyzny 1 (M1), deklarujący trochę krótszy czas spożywania alkoholu bez kontroli oraz utrzymujący niewiele dłuższą abstynencję (3 tygodnie). Wiek i krótszy czas choroby alkoholowej może więc być czynnikiem protekcyjnym, podtrzymującym sprawności językowe, a zachowanie dłuższej abstynencji może trochę poprawić funkcje wzrokowo-przestrzenne, myślenie, dekodowanie znaczenia, budowanie i planowanie wypowiedzi, rozwiązywanie problemów z wykorzystaniem materiału niewerbalnego. Uczestnictwo w terapii psychologicznej także może przyczyniać się do poprawy funkcjonowania poznawczego, a także sprawności językowych.

Analizując wytwory badanych mężczyzn obserwuje się znaczne trudności w konstruowaniu wypowiedzi narracyjnej na podstawie bodźca abstrakcyjnego, czyli słów (tekstu) w porównaniu do budowania opowiadania na podstawie bodźców konkretnych (wizualnych), czyli na podstawie historyjki obrazkowej. Najlepiej zrealizowaną wypowiedzią narracyjną pod względem formy i treści jest opowiadanie na podstawie historyjki obrazkowej w wykonaniu drugiego mężczyzny (M2).

Uzależnienie od alkoholu i jego skutki dla poznawczego funkcjonowania człowieka wpływają na przebieg terapii psychologicznej i proces społecznej reintegracji osób dotkniętych chorobą. Mam nadzieję, że rezultaty podjętych przeze mnie badań dadzą możliwość uporządkowania wiedzy na temat deficytów językowych spowodowanych przez alkohol, a także pozwolą wyznaczyć kierunek postępowania terapeutycznego zmierzającego do zatrzymania procesów neurodegeneracyjnych i odbudowy (choć w części) utraconych kompetencji językowych oraz przyspieszenia zdrowienia alkoholików zachowujących abstynencję. **Literatura**

- Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hines A i in. (2001) Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers: *Neuropsychology* 39: 376–389.
- Blume AW, Schmalting KB, Marlatt GA (2005) Memory, executive cognitive function, and readiness to change drinking behavior: *Addictive Behaviors* 30: 301–314.
- Ciszewska-Psujek U (2017a) Sprawność narracyjna w chorobie alkoholowej: *Logopedia Silesiana* 6: s. 159–188. Ciszewska-Psujek U (2017b) Zaburzenia językowe w uzależnieniu od alkoholu – w poszukiwaniu metodologii badawczej: *Logopedia* 46: 175–192.
- Ciszewska-Psujek U (2017c) Językowe wykładniki poznawczej deterioracji w chorobie alkoholowej. Interdyscyplinarna, ogólnopolska konferencja studencko-doktorancka *JĘZYK-UMYSŁ-POZNANIE*. Kieleckie Towarzystwo Naukowe. 11-12.10.2017.
- Cunha PJ, Novaes MA (2004) Neurocognitive assessment in alcohol abuse and dependence: implications for treatment: *Revista Brasileira de Psiquiatria* 26: 23–27.
- Dao-Castellana MH, Samson Y, Legault F i in. (1998) Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings: *Psychological Medicine* 28: 1039–1048.
- Grabias S (2012) Teoria zaburzeń mowy. Perspektywy badań, typologie zaburzeń, procedury postępowania logopedycznego. W: *Logopedia. Teoria zaburzeń mowy*. Red. Grabias S, Kurkowski M. Lublin, Wydawnictwo UMCS: 15–72.
- Lezak M (1995) *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press. New York.
- Noël X, Sferrazza R, Linden M i in (2002) Contribution of frontal cerebral blood flow measured by ^{99m}Tc-bicisate SPECT and executive function deficits to predicting treatment outcome in alcohol-dependent patients: *Alcohol* 37: 347–354.
- Nowakowska K, Jabłowska K, Borkowska A (2007) Zaburzenia funkcji poznawczych pacjentów uzależnionych od alkoholu: *Psychiatria Polska* XLI (5): 603–702.
- Obuchowski K (1970) *Kody orientacji i struktura procesów emocjonalnych*. Warszawa, Wydawnictwo PWN.
- Panasiuk J (2012) Afazja a interakcja. Tekst – metatekst – kontekst. Lublin, Wydawnictwo UMCS.

- Parsons OA (1998) Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: A continuum?: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 22: 954–961.
- Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C (2001) Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: An fMRI study: *Neuroimage* 13: 1–14.
- Rosenbloom MJ, O'Reilly A, Sassoon SA i in. (2005) Persistent cognitive deficits in community-treated alcoholic men and women volunteering for research: limited contribution from psychiatric comorbidity: *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 66: 254–265.
- Ryszkowski A, Wojciechowska A, Kopański Z i in. (2015) Objawy i skutki nadużywania alkoholu: *Journal of Clinical Healthcare* 1: 2–6.
- Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Lim KO i in. (2000) Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure: *Neuropsychology* 14: 178–188.
- Trzebiński J (2002) Narracyjne konstruowanie rzeczywistości. W: *Narracja jako sposób rozumienia świata*. Red. Trzebiński J. Gdańsk, Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne: 17–42.
- Woronowicz BT (2001) *Bez tajemnic o uzależnieniach i ich leczeniu*. Warszawa, Instytut Psychiatrii i Neurologii.

7. Uzależnienie od alkoholu – diagnoza, klasyfikacje, terminologia.

Przegląd literatury

Alcohol dependence – diagnosis, classification, terminology. Review

Ciszewska-Psujek Urszula

Zakład Logopedii i Językoznawstwa Stosowanego, Wydział Humanistyczny,
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin
Opiekun naukowy: Jolanta Panasiuk

Panasiuk Jolanta: jolanta.panasiuk@poczta.umcs.lublin.pl

Słowa kluczowe: alkoholizm, klasyfikacje chorób, diagnoza

Streszczenie

Spojrzenie na problemy alkoholowe w historii medycyny i psychologii było zróżnicowane ze względu na złożoność obrazu klinicznego zaburzeń psychicznych, somatycznych, konsekwencji dla funkcjonowania w życiu społecznym oraz na równie złożoną etiologię alkoholizmu. Wśród przyczyn problemów alkoholowych upatrywano czynników biologicznych (endogennych) oraz czynników psychologicznych i środowiskowych, które interpretowano według różnych, często odmiennych podejść teoretycznych. Stąd jeszcze na początku XX wieku pojawiały się odmienności w kształtującej się klasyfikacji, diagnostyce i terminologii problemów alkoholowych. Niniejszy artykuł zawiera przegląd literatury psychologicznej i medycznej dotyczącej uzależnienia od alkoholu jako jednostki chorobowej – klasyfikacji, diagnozy i terminologii. Problem choroby alkoholowej został przedstawiony w ujęciu historycznym i współczesnym.

1. Wstęp

Współcześnie w literaturze medycznej i psychologicznej wskazuje się na negatywne konsekwencje działania alkoholu dla funkcjonowania całego organizmu człowieka, a przede wszystkim Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN) (Ryszkowski i in. 2015; Woronowicz 1998; Nowakowska i in. 2007). Obecnie alkoholizm postrzega się zatem jako chorobę, która powstaje w skutek nadużywania napojów alkoholowych i niesie ze sobą negatywne konsekwencje zarówno dla jednostki, jak i społeczeństwa (Auleytner i Głabcicka 2000; por. Durasiewicz 2012). Alkoholizm jako choroba charakteryzuje się własną etiologią oraz obecnością czynnika fizycznego powodującego zmiany patologiczne w organizmie. Alkohol oddziałuje na mózg, który z kolei reaguje na wszelkie zmiany w składzie chemicznym krwi (aspekt patofizjologiczny). Mózg jako anatomiczny regulator życia psychicznego (aspekt psychologiczny), umożliwia kontakt z innymi ludźmi i podlega wpływom społecznym (aspekt socjologiczny). Alkohol działa na mózg przez swoje właściwości chemiczne oraz osłabia działanie związków chemicznych (neurotransmitterów) produkowanych przez układ nerwowy w celu komunikowania się wewnątrz systemu neuronów, jednocześnie uszkadzając struktury mózgowe (u alkoholików ulega destrukcji 30% neuronów płatów czołowych odpowiadających za wyższe funkcje mózgowe oraz inne struktury odpowiedzialne za zachowania bardziej instynktowne). Naukowcy dowodzą, że mózg alkoholika zmienia się pod względem funkcjonalnym, nawet przy braku uszkodzenia jego struktury. Alkoholizm jest chorobą (zaburzeniem czynności) mózgu, która istnieje zarówno w stanie intoksykacji (upojenia), jak i w czasie abstynencji (Woronowicz 1998, 2001). Naukowcy są zgodni, że etiologii alkoholizmu należy upatrywać w trzech sferach: socjologicznej, psychologicznej i biologicznej. Jednak neurobiologiczne podłoże uzależnienia od alkoholu najbardziej utwierdza w przekonaniu, że alkoholizm nie rodzi się jedynie z wpływów środowiskowych, nie jest tylko słabością charakteru, ale, jak twierdzą neurobiolodzy, jest chorobą układu nagrody, i wymaga zarówno pomocy psychoterapeutycznej, jak i farmakoterapii (Vetulani 2013).

W historii klasyfikacji, diagnozy i terminologii problemów alkoholowych pojawiały się odmienności, wynikające z różnych podejść teoretycznych. Różnice w diagnozie alkoholizmu

prowadziły do niemożności porównywania danych epidemiologicznych oraz badań naukowych, a także zarządzania finansowaniem usług medycznych. Próbę ujednoczenia spojrzenia na problemy alkoholowe podjęto dopiero w II połowie XX w. w kolejnych wersjach Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Przyczyn Zgonów (ICD, *International Classification of Diseases*) oraz amerykańskich kolejnych wersjach Klasyfikacji Chorób Psychiczych (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) (Habrata 2010).

2. Opis zagadnienia i przegląd literatury

O niekorzystnym wpływie nadmiernej intoksykacji alkoholowej pisano już w Biblii, Talmudzie czy tekstach Seneki. W czasach nowożytnych na negatywne konsekwencje spożywania alkoholu zwrócił uwagę amerykański psychiatra B. Rush (1745-1813), natomiast próbę opisu pojęcia nadużywania alkoholu podjął w 1804 r. T. Trotter, który posługiwał się terminami: *alkoholomanii*, *oinomanii* (gr. *oinos* – wino), *dypsomanii* (gr. *dipso* – pragnienie) i zdefiniował pijaństwo jako chorobę „wywołaną przez odległą przyczynę, powodującą takie czynności i ruchy w żywym organizmie, które zakłócają czynności zdrowotne” (za: Woronowicz 1998: 51; por. Woronowicz 2001; Durasiewicz 2012). W Polsce w XIX w. także pojawiły się naukowe opracowania na temat alkoholizmu: J. Szymkiewicza, J. Śniadeckiego, F.B. Hechella, którzy zalecali moralne oddziaływanie na osoby dotknięte nałogiem. Na przełomie XIX i XX w. polscy lekarze Rothe, Bregman, Reinhardt, Erlicki, Chłapowski zaczęli jednak dostrzegać, że pijaństwo nie jest wynikiem deprecjacji społecznej, ale chorobą umysłu (Woronowicz 2001). W literaturze przedmiotu alkoholizm był różnie definiowany, a pojęcia: *pijaństwo*, *alkoholizm*, *nadużywanie* i *nałóg* używane zamiennie (Hryniewicz 1972; Kulisiewicz 1982).

Szwedzki psychiatra M. Huss w 1849 r. jako pierwszy wprowadził terminy *alkoholizmu* i *choroby alkoholowej* (Wald 1986; za: Durasiewicz 2012). W 1862 r. Marce upatrywał konsekwencji przewlekłego spożywania alkoholu w „osłabieniu intelektualnym”, Schulle (1888; za: Woronowicz 2001) uważał zaś, że alkoholizm to „choroba woli”, a Krafft-Ebing (1896; za: Woronowicz 2001) twierdził, że przewlekłe picie prowadzi do zaburzeń czynności fizycznych i psychicznych. W 1901 Kurz i Kreapelin (za: Durasiewicz 2012) zaproponowali pojęcie *nałogu alkoholowego* jako określenia niemożności zaprzestania picia mimo konsekwencji zdrowotnych, materialnych i społecznych, w 1933 r. Ernst odróżnił nałogowców, którzy nie mogą przestać pić od alkoholików, którzy cierpią z powodu konsekwencji, które niesie ze sobą przewlekłe spożywanie alkoholu. W 1960 r. amerykański lekarz E.M. Jellinek jako pierwszy opisał etiologię i patomechanizm uzależnienia od alkoholu, wydzielił fazy choroby alkoholowej oraz określił typy alkoholizmu (Kinney i Leaton 1996; za: Durasiewicz 2012). Zdaniem Jellinka, do wyznaczników choroby alkoholowej należą: utrata kontroli nad spożywaniem alkoholu, postępujący charakter objawów chorobowych oraz śmiertelność tej choroby u pacjentów nieobjętych leczeniem¹. W 1983 r. brytyjski psychiatra G. Vaillant (za: Durasiewicz 2012; por. Woronowicz 2001) przedstawił kilka badań nad alkoholizmem jako chorobą postępującą.

W Ósmej Wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów z 1965 r. nałóg alkoholowy uznano za „stan psychicznego i fizycznego uzależnienia, a w nim zwiększenie się tolerancji, zespół abstynencyjny, utratę kontroli picia, tj. niemożność powstrzymywania się od picia, a w nałogu dalej posuniętym – zmniejszenie tolerancji” (za: Woronowicz 2001: 65). Natomiast amerykańska Rada do spraw Alkoholizmu w latach 70-tych klasyfikowała alkoholizm jako „zaburzenie przewlekłe, postępujące i potencjalnie zagrażające życiu, charakteryzujące się wzrostem tolerancji, uzależnieniem fizycznym i/lub patologicznymi zmianami narządowymi, będącymi bezpośrednio lub pośrednio skutkiem picia alkoholu” (za: Woronowicz 2001: 65). Jak zauważa Woronowicz (2001), dotychczasowe podejścia do choroby alkoholowej, wciąż podlegającej ocenie

¹ Jak zauważa J. Mellibruda, Amerykańskie Stowarzyszenie Medyczne dopiero w 1956 roku formalnie zaklasyfikowało alkoholizm jako chorobę (Mellibruda, *Alkoholizm i diagnozowanie uzależnienia od alkoholu*. <http://www.psychologia.edu.pl/czytelnia/50-artykuly/1032-alkoholizm-i-diagnozowanie-uzalezniienia-od-alkoholu.html> [dostęp 17.10.2018]).

moralnej i społecznej, nie opierały się na jednolitych kryteriach i nie prezentowały pełni objawów tego schorzenia.

W latach 70-tych naukowcy ze Światowej Organizacji Zdrowia zrezygnowali z wieloznacznego terminu „alkoholizm”, który ich zdaniem oznaczał zarówno chorobę, spożycie alkoholu wykraczające poza normy kulturowe, jak i jego patologiczny wymiar. Odrzucili także pojęcie „nadużywania”, ponieważ nie określał on ilości alkoholu oraz częstości jego spożywania. W roku 1978 medyczne spojrzenie na problemy alkoholowe (ang. **disease**) zastąpiono koncepcją zaburzenia uwarunkowanego wieloczynnikowo (ang. **disorder**). W Dziewiątej Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób Urazów i Przyczyn Zgonów – ICD-9 (1980) pojawił się termin „zespół uzależnienia od alkoholu”, który zastąpił dotychczas używane pojęcia „alkoholizmu nałogowego” czy „alkoholizmu przewlekłego”. Uzależnienie od alkoholu zaczęto postrzegać w kategoriach innych uzależnień, wprowadzono także pojęcie „problemów alkoholowych” zwanych także „stanami ograniczonej sprawności spowodowanej alkoholem”. Rozpoznanie uzależnienia od alkoholu następowało wówczas, gdy zaobserwowano zmiany: w zachowaniu, odczuwane subiektywnie, psychobiologiczne (ICD-9 1980; por. Woronowicz 2001). Najbardziej widoczne zmiany następują w zachowaniu osoby uzależnionej, jednakowoż mogą być wynikiem indywidualnych różnic między ludźmi. Diagnoza uzależnienia od alkoholu w świetle klasyfikacji ICD-9 była trudna, gdyż nie wyróżniała wszystkich objawów uzależnienia (Woronowicz 2001).

W Dziesiątej wersji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych – ICD-10 (*International Classification of Diseases, Tenth version – ICD-10*) zastąpiono terminy „problemy alkoholowe” oraz „stany ograniczonej sprawności spowodowanej alkoholem” określeniem „picie szkodliwe” (1992; por. Woronowicz 2001).

Według ICD-10 uzależnienie jest stanem psychicznym i fizycznym, w którym środek psychoaktywny oddziałuje na organizm i powoduje m.in. zmiany w zachowaniu oraz przymus ciągłego lub okresowego używania tego środka, w celu doświadczenia psychicznych efektów jego działania lub uniknięcia wynikającego z jego braku, np. złego samopoczucia, czy dyskomfortu. Zjawisku uzależnienia może towarzyszyć zmiana tolerancji na ów środek. Człowiek może uzależnić się równocześnie od różnych środków¹.

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 zaproponowano termin „uzależnienia od substancji psychoaktywnych”, do którego zaliczono zaburzenia spowodowane używaniem: alkoholu, opioidów, przetworów konopi indyjskich (haszysz, marihuana), substancji uspokajających i nasennych (np. barbiturany), kokainy, substancji pobudzających (np. pochodne amfetaminy, kofeina), substancji halucynogennych (np. LSD, grzyby psylocybinowe), tytoniu, lotnych rozpuszczalników (np. kleje, aceton, TRI) oraz innych substancji psychoaktywnych (Habrat, Steinbarth-Chmielewska, Baran-Furga 2011; por. Woronowicz 2001).

Wśród „zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania spowodowanych piciem alkoholu” w ICD-10 wyróżnia się, wspomniane już wcześniej: „ostre zatrucie alkoholem”, „picie szkodliwe”, „uzależnienie od alkoholu”, „zespół abstynencyjny” oraz „majaczenie alkoholowe”. W rozpoznaniu choroby alkoholowej przyjmuje się, że w ciągu jednego miesiąca lub przez jakiś czas w ciągu ostatniego roku pojawiły się co najmniej trzy spośród wymienionych objawów fizjologiczno-behawioralno-poznawczych:

- silne poczucie przymusu picia alkoholu;
- trudności w powstrzymaniu się od picia, kontrolowaniu jego długości i ilości spożywanego alkoholu;
- obecność fizjologicznych objawów zespołu odstawienia oraz tolerancji na coraz większe dawki alkoholu;
- zaniedbywanie innych sfer życia;
- picie alkoholu mimo jego szkodliwego działania w wymiarze fizycznym, psychicznym i społecznym (ICD-10; por. Samochoicz i in. 2015).

¹ WHO Expert Committee on Drug Dependence, Sixteenth Report, 1969, Geneva. Za: Woronowicz 2001.

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób – ICD-11 (*International Classification of Diseases, Eleventh version – ICD-11*), która w pełnym wymiarze ma się ukazać w 2019 r., uzależnienie od alkoholu rozumiane jest jako „przewlekłe zaburzenie regulacji używania alkoholu, wynikające z ciągłego lub powtarzanego używania substancji” (za: Samochowicz i in. 2015: 58), do „zaburzeń spowodowanych nadużywaniem alkoholu” zaliczono następujące stany:

- ostre zatrucie alkoholem,
- używanie szkodliwe,
- zespół uzależnienia,
- zespół abstynencyjny,
- zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem alkoholu.

Wśród kryteriów diagnostycznych zaburzeń regulacji używania alkoholu w ICD-11 wyróżnia się:

- upośledzoną zdolność kontroli nad rozpoczynaniem, nasileniem, okolicznościami oraz kończeniem spożywania alkoholu oraz przymus picia;
- spożywanie alkoholu jako aktywność i zainteresowanie dominujące i nadrzędne w stosunku do innych zainteresowań, codziennych obowiązków, spraw osobistych i zdrowotnych;
- obecność objawów wskazujących na adaptację układu nerwowego do przyjmowanej substancji, czyli tolerancji;
- obecność objawów abstynencyjnych, pojawiających się po przerwaniu lub ograniczeniu przyjmowania alkoholu.

Szkodliwe używanie alkoholu jest, zgodnie z definicją ICD-11, takim wzorem picia, który powoduje somatyczne albo psychiczne szkody zdrowotne, a także różne akty przemocy fizycznej i samouszkodzenia, które wymagają interwencji medycznej i są konsekwencją powtarzających przyjmowania dużych ilości alkoholu i powtarzających się stanów upojenia alkoholowego (Samochowicz i in. 2015).

Celem klasyfikacji ICD-11 jest przeprowadzenie zmian w kryteriach rozpoznawania zaburzeń uzależnienia od alkoholu, dzięki którym mogą pojawić się innowacje w sposobie leczenia farmakologicznego oraz podejściu terapeutycznym (Samochowicz i in. 2015).

Bardzo podobne spojrzenie na problem uzależnienia od alkoholu kształtowało się w podejściu psychiatrów amerykańskich znacznie wcześniej, bo już od II połowy XX wieku. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (*American Psychiatric Association – APA*) w 1952 r. po raz pierwszy wydało podręcznik pt. *Klasyfikacja Chorób Psychiczych (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-I)*. W pierwszej wersji amerykańskiej klasyfikacji alkoholizm znalazł się w grupie zaburzeń umysłowych, w podgrupie zaburzeń osobowościowych. Kolejne wydanie klasyfikacji: DSM-II, DSM-III, DSM-III-R, i DSM-IV (1995) nieco zmieniły spojrzenie na uzależnienie od alkoholu (Woronowicz 2001). W DSM-III pojęcie *alkoholizmu* zastąpiono terminem **uzależnienie od alkoholu** i zaklasyfikowano do zaburzeń wynikających z nadużywania środków odurzających. Według DSM-III **uzależnienie od alkoholu** to „patologiczny wzorzec używania alkoholu lub zaburzenie funkcji społecznych i/lub zawodowych, które spowodowane zostały używaniem alkoholu oraz towarzysząca któremuś z nich zmieniona tolerancja bądź objawy zespołu abstynencyjnego” (Woronowicz 1998: 52). Zgodnie z tą definicją, osoba uzależniona od alkoholu: codziennie spożywa alkohol, żeby dobrze funkcjonować, ma problem z ograniczeniem czy zaprzestaniem picia, podejmuje okresową abstynencję, pije w tzw. „ciągach alkoholowych” (przez co najmniej dwa dni), okresowo wypija 200 ml spirytusu lub jego odpowiednika, doświadcza tzw. „palimpsestów”, czyli „przerw w życiorysie”, „urwanego filmu” w czasie odurzenia alkoholem, nie zaprzestaje picia mimo konsekwencji zdrowotnych, które powoduje alkohol, spożywa alkohole niekonsumpcyjne. DSM-III wyróżniało 3 wzorce patologicznego picia:

1. Regularne, codziennie spożywanie dużych ilości alkoholu.
2. Regularne, ciężkie picie sobotnio-niedzielne.

3. Długie okresy abstynencji na przemian z trwającymi tygodnie lub miesiące „ciągami alkoholowymi”.

Kryteria diagnostyczne DSM-III pomagały jedynie w rozpoznaniu choroby alkoholowej, ale nie pozwoliły określić stopnia jej nasilenia. Dlatego w 1987 r. wprowadzono nową wersję kryteriów – DSM-III-R, dzięki której można było rozpoznać uzależnienie od alkoholu, jeśli u pacjenta w ciągu ostatniego miesiąca wystąpiły 3 z 9 objawów lub jeśli te objawy się powtarzały przez dłuższy czas. Do objawów uzależnienia zaliczono:

- spożywanie alkoholu w dużych ilościach, częściej, przez dłuższy czas;
- utrzymujący się przez dłuższy czas zamiar lub próba przerwania picia lub picia kontrolowanego;
- zbyt duża koncentracja na pićiu, poszukiwaniu możliwości intoksykacji, bądź też „odzyskiwaniu formy” po pićiu;
- upijanie się i pojawianie się objawów abstynencyjnych w czasie wykonywania swoich codziennych obowiązków lub też związane z pićiem zaniedbywanie obowiązków; spożywanie alkoholu w sytuacjach związanych z ryzykiem wypadku;
- zaniedbywanie życia społecznego, ograniczenie wypoczynku spowodowanego pićiem;
- kontynuacja picia pomimo świadomości problemów zdrowotnych, rodzinnych, finansowych, prawnych, jakie ze sobą niesie; związek tych problemów ze spożywaniem alkoholu;
- konieczność spożywania większej ilości alkoholu, aby uzyskać zamierzony efekt;
- występowanie wyraźnych objawów zespołu abstynencyjnego;
- spożywanie alkoholu w celu złagodzenia objawów odstawienia (Woronowicz 1998).

W 1990 r. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne przedstawiło kolejną wersję Klasyfikacji Chorób Psychiczych DSM-IV, w której uzależnienie od alkoholu opisywane jest, podobnie jak w wydanej przez Światową Organizację Zdrowia Klasyfikacji ICD-10, w kontekście uzależnień od innych substancji psychoaktywnych oraz definiowane jako szkodliwy model używania alkoholu powodującego zmiany patologiczne i charakteryzujący się pojawieniem się u chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy co najmniej 3 z 7 objawów dotyczących:

- zwiększonej tolerancji na alkohol,
- towarzyszących objawów zespołu abstynencyjnego (zespołu odstawienia)¹,
- przekroczenia dawki i czasu używania alkoholu,
- niemożności kontrolowania używania alkoholu i utrwalonej potrzeby jego przyjmowania,
- poświęcenia dużej ilości czasu na jego pozyskanie lub uwolnienie się od jego działania,
- ograniczenie bądź wycofanie się z aktywności społecznej, zawodowej, rekreacyjnej,
- kontynuowanie picia mimo świadomości doświadczania nawracających lub trwałych problemów somatycznych, psychologicznych i społecznych (American Psychiatric Association 1994; por. Woronowicz 1998, 2001).

W najnowszej, wydanej w maju 2013 r., Klasyfikacji Chorób psychicznych DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Revision*) „uzależnienie od alkoholu” zalicza się, obok „nadużywania alkoholu”, do kategorii diagnostycznej „zaburzeń spowodowanych nadużywaniem alkoholu”, charakteryzowanej różnym stopniem nasilenia zaburzeń. Uzależnienie od alkoholu definiowane jest jako grupa behawioralnych i somatycznych objawów u osób spożywających alkohol w dużych ilościach, do których zalicza się alkoholowy zespół odstawienia, tolerancję i głód alkoholu. O problemie alkoholowym świadczy pojawienie się 2 z 11 kryteriów

¹ Zespół ten występuje w kilka godzin lub dni po zaprzestaniu picia i manifestuje się przynajmniej dwoma typowymi odstawiennymi objawami somatycznymi, które powodują znaczne upośledzenie funkcjonowania psychicznego lub społecznego, zawodowego i nie są związane z innymi zaburzeniami psychicznymi. O pojawieniu się problemu alkoholowego świadczy również picie alkoholu lub przyjmowanie leków (np. barbituranów, bezdziejepin) lub innych substancji o działaniu podobnym do alkoholu (DSM-IV; por. Woronowicz 2001).

diagnostycznych, a dokładnie 2-3 w przypadku łagodnego przebiegu zaburzeń spowodowanych nadużywaniem alkoholu (*alcohol use disorders – AUD*), 4-5 – umiarkowanego, powyżej 6 – ciężkiego. Do kryteriów AUD zalicza się:

- częste spożywanie alkoholu w dużych ilościach i przez dłuższy czas;
- uporczywe pragnienie picia i nieudane próby jego zaprzestania;
- poświęcanie dużo czasu na działania związane z pozyskiwaniem alkoholu, pić i usuwaniem poalkoholowych skutków;
- głód alkoholowy;
- spożywanie alkoholu prowadzące do zaniedbywania obowiązków domowych i zawodowych;
- spożywanie alkoholu pomimo powracających problemów interpersonalnych i społecznych, wywołanych przez nadmierne picie alkoholu;
- ograniczenie lub porzucenie na rzecz alkoholu aktywności społecznych, zawodowych lub rekreacyjnych;
- spożywanie alkoholu w sytuacjach zagrożenia i fizycznego niebezpieczeństwa;
- spożywanie alkoholu mimo obecności problemów fizycznych, psychicznych spowodowanych alkoholem;
- większa tolerancja na alkohol;
- pojawienie się objawów zespołu abstynencyjnego (American Psychiatric Association 2013; por. Samochowiec i in. 2015).

W porównaniu do DSM-IV, w klasyfikacji DSM-V pojawiło się dodatkowe kryterium AUD, które dotyczy pragnienia (chęci, pożądania) spożywania alkoholu. Z najnowszej klasyfikacji odrzucono natomiast kryterium powtarzających się problemów prawnych oraz opisano dwie fazy remisji uzależnienia od alkoholu:

- wczesną, w której u pacjenta przez co najmniej 3 miesiące w ciągu roku nie pojawiają się objawy uzależnienia, ale występuje silny głód lub silne pragnienie lub silna potrzeba alkoholu;
- długotrwałą, w której u pacjentów w ciągu roku lub dłużej nie obserwuje się żadnych objawów uzależnienia, ale może pojawić się głód alkoholu lub silne pragnienie lub silna potrzeba picia (Samochowiec i in. 2015).

Zdaniem Samochowiec i in. (2015), zaletą klasyfikacji DSM-V jest połączenie kategorii nadużywania substancji i uzależnienia od niej w jedną szerszą kategorię, co implikuje odmienne podejście terapeutyczne do chorych, którzy powinni zachować całkowitą abstynencję oraz do tych osób, u których cel terapeutyczny dotyczy zmniejszenia (redukcji) picia (por. Bieńkowski i in. 2013). Zaoferowanie pacjentom z problemami alkoholowymi więcej niż jednej metody leczenia, dostosowanie terapii do obrazu klinicznego choroby, a także zindywidualizowanie podejścia terapeutycznego, angażuje osoby dotknięte chorobą alkoholową w proces terapeutyczny (Samochowiec i in. 2011).

3. Podsumowanie

Współcześnie w Polskim systemie leczenia do diagnozy uzależnienia od alkoholu wciąż jeszcze służą kryteria diagnostyczne z Dziesiątej Wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Oceny problemów alkoholowych mogą dokonać już lekarze podstawowej opieki zdrowotnej (lekarze rodzinni), dla których zostały przygotowane testy przesiewowe, m.in. czteropytaniowy test przesiewowy CAGE, test AUDIT (**The Alcohol Use Disorders Identification Test**), dziesięciopytaniowy test MAST i jego skrócona wersja BAST oraz dość popularny Test Baltimorski (por. Woronowicz 2001).

Rozbieżności między klasyfikacją WHO a amerykańskim spojrzeniem na problem alkoholizmu komplikują chociażby interpretację najnowszych badań, a generalizacja przyczyn i objawów utrudnia dobór odpowiedniej terapii. Dlatego też zmiany proponowane w ICD-11 mają na celu zbliżenie światowych kryteriów diagnostycznych do wytycznych amerykańskich, a także ułatwić

komunikację między specjalistami oraz umożliwić porównywanie wyników badań nad zaburzeniami. Zmiany kryteriów w DSM-V dają możliwość udoskonalenia i zindywidualizowania podejścia terapeutycznego w leczeniu osób na różnych etapach choroby alkoholowej.

4. Literatura

- American Psychiatric Association (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV) (1994). Washington: APA.
- American Psychiatric Association (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Revision, DSM-5) (2013). Washington: APA.
- Auleytner J, Głąbicka K (2001) Polskie kwestie socjalne na przełomie wieków. Warszawa: 121.
- Durasiewicz A (2012) Alkoholizm jako patologia społeczna – aspekt lokalny i krajowy. W: Trzeźwość i uzależnienia jako wyzwanie duszpasterskie i pedagogiczne. Red. Linowski K, Jędrzejko M. Radom: Wydawnictwo Diecezji Radomskiej: 165-181.
- Dziesiąta Rewizja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób Urazów i Przyczyn Zgonów – ICD-9 (1980).
- Dziesiąta Rewizja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych – ICD-10 (1992).
- Habrat B, Steinbarth-Chmielewska K, Baran-Furga H (2011) Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych. W: Psychiatria. Psychiatria kliniczna 2. Red. Rybakowski J, Pużyński S, Wciórka J. Wrocław: Wydawnictwo Urban & Partner: 157–182.
- <http://www.psychologia.edu.pl/czytelnia/50-artykuly/1032-alkoholizm-i-diagnozowanie-uzaleznienia-od-alkoholu.html> [dostęp 17.10.2018].
- Habrat B (2010) Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z używaniem substancji psychoaktywnych. Systemy diagnostyczne, klasyfikacje, terminologia: Psychiatria 7(2). Via Medica: 75–81.
- Hryniewicz L (1972) Człowiek – alkohol – alkoholizm. Warszawa: 27.
- Kulisiewicz T (1982) Uzależnienia alkoholowe. Warszawa: 21.
- Nowakowska K, Jabłowska K, Borkowska A (2007) Zaburzenia funkcji poznawczych pacjentów uzależnionych od alkoholu: Psychiatria Polska XLI (5): 603–702.
- Ryszkowski A, Wojciechowska A, Kopański Z i in. (2015) Objawy i skutki nadużywania alkoholu: Journal of Clinical Healthcare 1: 2–6.
- Samochowiec A, Chęć M, Kołodziej Ł i in. (2015) Zaburzenia używania alkoholu: Czy nowe kryteria diagnostyczne implikują zmianę strategii terapeutycznych?: Alkoholizm i Narkomania 28: 55–63.
- Vetulali J (2013) Alkoholizm i neurobiologia farmakoterapii alkoholizmu: Wszechświat 114(1-3): 24-30.
- Woronowicz BT (1998) Alkoholizm jest chorobą. Warszawa: Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych.
- Woronowicz BT (2001) Bez tajemnic o uzależnieniach i ich leczeniu. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii.

8. Dziurawiec zwyczajny jako lek o wielokierunkowym działaniu

St. John's wort as a medicine with a multidirectional effect

Dobros Natalia

Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Opiekun naukowy: Iwona Wawer

Dobros Natalia: dobros.natalia@gmail.com

Słowa kluczowe: *Hypericum perforatum*, właściwości przeciwdepresyjne, właściwości spazmolityczne, właściwości przeciwzapalne

Streszczenie

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum* L.) od wieków stosuje się w leczeniu różnych dolegliwości. Substancją roślinną jest kwitnące ziele (*Hyperici herba*). Główne związki biologicznie czynne to: naftodiantrony, pochodne floroglucyny, flawonoidy, kwasy fenolowe, garbniki, ksantony i składniki olejku eterycznego. Ziele dziurawca standaryzowane jest na zawartość sumy hipercyn, w przeliczeniu na hiperycynę, w ilości nie mniejszej niż 0,08%. Liczne badania potwierdzają korzystny wpływ alkoholowych wyciągów z dziurawca w lekkich i umiarkowanych stanach depresyjnych. Dziurawiec wykazuje działanie spazmolityczne i żółciopędne. W medycynie tradycyjnej wyciągi wodne (napary i odwary) stosowane są w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego. Wyciągi olejowe, w postaci maceratów, działają przeciwzapalnie i są wykorzystywane w leczeniu chorób skóry. Dziurawiec należy przyjmować pod kontrolą lekarza, ponieważ wchodzi w interakcje z wieloma lekami syntetycznymi oraz zwiększa wrażliwość na promieniowanie UV. Niniejsza praca zawiera przegląd badań, w których oceniane były właściwości przeciwdepresyjne, spazmolityczne i przeciwzapalne dziurawca.

1. Wstęp

Rośliny lecznicze i leki z nich sporządzane od wieków stosowano w przypadku wielu dolegliwości. Intensywny rozwój chemii i wzrastająca liczba leków syntetycznych w pierwszej połowie XX wieku spowodowały spadek zainteresowania lekiem pochodzenia roślinnego. Jednak lek ten, wciąż ma duże znaczenie w profilaktyce oraz wspomaganie leczenia chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca, otyłość czy depresja.

Według Prawa farmaceutycznego roślinnym produktem leczniczym jest produkt zawierający jako składniki czynne jedną lub więcej substancji roślinnych albo jeden lub więcej przetworów roślinnych. Substancją roślinną są całe lub podzielone na części, świeże lub ususzone rośliny. Przetwory roślinne otrzymuje się przez poddanie substancji roślinnych procesom takim, jak: ekstrakcja, destylacja, wyciskanie, frakcjonowanie, oczyszczanie, zagęszczanie i fermentacja. Przetworami są napary (*infusa*), odwary (*decocta*), maceraty (*macerationes*), nalewki (*tincturae*), wyciągi płynne (*extracta fluida*), wyciągi gęste (*extracta spissa*), wyciągi suche (*extracta sicca*), intrakty (*intractum*), soki wyciśnięte z roślin (*succus*), oleje roślinne (*olea herbaria*) i olejki eteryczne. Przetwory roślinne wchodzi w skład różnych form leku: kropli, syropów, kapsułek, tabletek i maści (Ustawa z dnia 6 września 2001; Farmakopea Polska 2014).

2. Dziurawiec zwyczajny jako lek roślinny

Jedną z wielu roślin stosowanych już w starożytności jest dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum* L.) należący do rodziny dziurawcowatych (*Hypericaceae*). Pisali o nim między innymi Dioskurides i Hipokrates. Paracelsus nazwał go „arniką dla nerwów”, a Szymon Syreński, zwany Syreniuszem, dzwonekami Panny Marii. Dziurawiec nazywany jest również zieleń świętojańskim, ponieważ zaczyna kwitnąć w drugiej połowie czerwca, na świętego Jana. Dziurawiec zwyczajny rośnie na suchych, słonecznych łąkach, polach i w widnych lasach w środkowowschodniej Europie, północnej Afryce, Azji i Ameryce Północnej. Jest rośliną wieloletnią dorastającą do 60 cm wysokości.

Ma prosto wzniesioną, rozgałęzioną w górnej części łodygę. Całobrzegie, lancetowate liście ułożone są naprzeciwległe. Błazki liściowe zawierają przeświecające zbiorniki olejkowe oraz ciemne zbiorniki hiperycynowe. Żółte kwiaty zebrane promieniście na szczytach pędów w gęste baldachogrona również zawierają zbiorniki z hiperycyną (Senderski 2004, Matławska 2008).

Dziurawiec zwyczajny, mimo iż jest dobrze znany w medycynie ludowej, do Farmakopei Polskiej został wpisany dopiero w 1970 r. Początkowo standaryzowany był na zawartość flawonoidów w przeliczeniu na hiperozyd, w ilości nie mniejszej niż 1,8%. Obecnie, według Farmakopei Polskiej X standaryzowany jest na zawartość sumy hiperycyn w przeliczeniu na hiperycynę, w ilości nie mniejszej niż 0,08% (Farmakopea Polska 2014). Substancją roślinną jest ziele dziurawca (*Hyperici herba*) zebrane w początkowym okresie kwitnienia.

Główne związki biologicznie czynne dziurawca to: naftodiantrony (0,06-0,4%), pochodne floroglucyny (0,2-4%), flawonoidy (2-4%), kwasy fenolowe, garbniki (6-15%), ksantony i składniki olejku eterycznego (0,1-0,25%). Do naftodiantronów, odpowiedzialnych za czerwoną barwę soku dziurawca, zaliczamy hiperycynę i jej pochodne: pseudohiperycynę, protohiperycynę, protopseudohiperycynę i cyklopseudohiperycynę. Zawartość pseudohiperycyny jest około 2-4 razy wyższa od hiperycyny. Wśród pochodnych floroglucyny wyróżniamy: hiperforynę, adhiperforynę, furanohiperforynę, hydroperoksykadiforynę. Do flawonoidów należą: flawonole (kwercetyna, kemferol), flawony (luteolina), biflawonoidowe pochodne apigeniny (amentoflawon, biapigenina) oraz glikozydy kwercetyny (hiperozyd, rutyna, kwercytryna, izokwercytryna, 3-O-β-glukuronid kwercetyny) i glikozydy luteoliny. Ziele dziurawca zawiera ponadto kwasy fenolowe (kwas kawowy, chlorogenowy, kumarowy, ferulowy), garbniki katechinowe (procyjanidyna B2), ksantony (pochodne γ-pironu – tetrahydroksyksanton i magniferyna), olejek eteryczny (2-metylooktan, α-pinen, β-pinen, germakren D, β-kariofilen, β-ocimen, mircen, α-terpineol, undekan, limonen, metylobutenol) oraz kwas γ-aminomasłowy (GABA) (Matławska 2008; Monografia EMA 2009; Jürgenliemk i Nahrstedt 2002; *Dorđević 2015*; Butterweck i in. 2000).

Dziurawiec zwyczajny jest składnikiem leków ziołowych dostępnych w sprzedaży bez recepty (leki OTC). Na polskim rynku występuje w postaci suszonego zioła, soku, intractu, kapsułek, tabletek oraz jako składnik płynów doustnych o działaniu uspokajającym lub stosowanych w niestrawności (Tab.1).

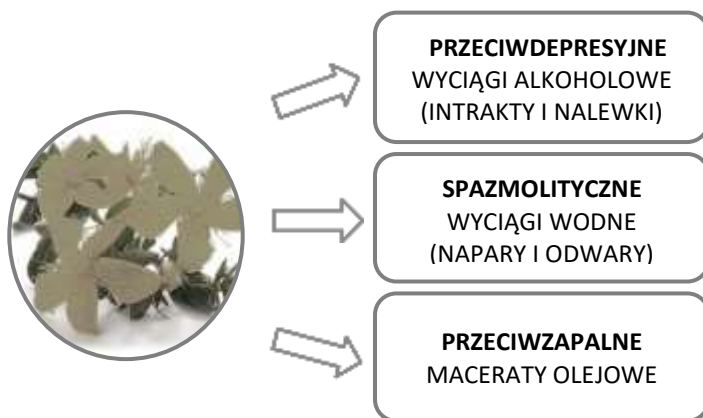
Tab.1. Lista wybranych preparatów zawierających ekstrakt z zioła dziurawca

	Nazwa preparatu	Kategoria	Postać	Dawka ekstraktu z zioła dziurawca
Stany depresyjne	Nervomix Forte	Lek OTC	Kapsułki	35 mg/ kapsułkę
	Deprim	Lek OTC	Tabletki	60 mg/tabletkę
	Perhip	Lek OTC	Kapsułki	137 mg/kapsułkę
	Hyperherba	Lek OTC	Tabletki	330 mg/tabletkę
	Intractum Hyperici	Lek OTC	Płyn doustny	Hyperici herbae recentis intractum (1:1) -100 ml
	Tinctura Hyperici	Lek OTC	Płyn doustny	Hyperici herba tinctura (1:5) - 100 g
	Sedomix	Lek OTC	Płyn doustny	10 g nalewki z zioła dziurawca/100 g
	Depribon	Suplement diety	Kapsułki	150 mg/kapsułkę
Zaburzenia trawienia	Digestonic	Lek OTC	Płyn doustny	1ml płynu doustnego zawiera 1ml płynnego wyciągu z Hyperici herba - 5,70 cz.
	Gastrobonisol	Lek OTC	Płyn doustny	10 g nalewki z zioła dziurawca/100 g
	Succus Hyperici	Lek OTC	Płyn doustny	Hyperici herbae recentis succus (1:1) -100 ml
	Dziurawiec "Zioła w tabletkach"	Suplement diety	Tabletki	150 mg/tabletkę

3. Działanie lecznicze dziurawca zwyczajnego

Dziurawiec zwyczajny wykazuje wielokierunkowe działanie wynikające z bogatego składu chemicznego. Jego lecznicze właściwości znane były już w starożytności. Grecy i rzymscy lekarze używali go w leczeniu bólu, chorób reumatycznych, schorzeń układu pokarmowego i nerwowego. Jego walory lecznicze docenił również Paracelsus (XVI wiek), stosując go w przypadkach urojeń

i melancholii (Ogrodowska 2012). W obecnych czasach dziurawiec jest wykorzystywany w leczeniu łagodnych i umiarkowanych stanów depresyjnych, w stanach skurczowych przewodu pokarmowego oraz zewnętrznie w chorobach skóry (Rys.1).



Rys.1. Wielokierunkowe działanie dziurawca zwyczajnego

3.1 Działanie uspokajające i przeciwdepresyjne

Od wielu lat w leczeniu depresji stosuje się syntetyczne leki trójpierścieniowe, selektywne inhibitory zwrotnego wchłaniania serotoniny (SSRI) oraz inhibitory monoamino oksydazy (MAO-A). Niestety, leki te wykazują liczne działania niepożądane (Pużyński 2004). Alternatywą dla powszechnie stosowanych leków syntetycznych może być dziurawiec zwyczajny. Liczne badania potwierdziły korzystny wpływ alkoholowych wyciągów z ziela dziurawca w leczeniu lekkich i umiarkowanych stanów depresyjnych. Mechanizm działania przeciwdepresyjnego związany jest z hamowaniem wychwytu zwrotnego amin biogennych: serotoniny, dopaminy, noradrenaliny i GABA oraz hamowaniem enzymów odpowiedzialnych za rozkład tych amin: monoamino oksydazy (MAO) i katecholo-O-metylotransferazy (COMT) (Lamer-Zarawska i Niedworok 2007).

Początkowo właściwości przeciwdepresyjne przypisywano hiperycynie i pseudohiperycynie. Badania wykazały, że monoamino oksydaza jest także hamowana przez wyciągi niezawierające hiperycyny (Butterweck i Schmidt 2007). Butterweck i wsp. (2000) wykazali, że frakcja flawonoidowa, zawierająca glikozydy kwercetyny takie jak: hiperozyd (3-galaktozyd kwercetyny), izokwercetryna (3-glukozyd kwercetyny) i miquelianin (3-glukuronid kwercetyny), działa w podobny sposób jak imipramina, syntetyczny lek przeciwdepresyjny stosowany od 1957 roku. Pochodne floroglucyny: hiperforyna i adhiperforyna również wykazują właściwości przeciwdepresyjne. Wodno-alkoholowy wyciąg zawierający 4,5% hiperforyny oraz tabletki z adhiperforyną w dawce 16 mg/kg w znacznym stopniu skracają czas bezruchu w zwierzęcym modelu depresji (test Porsolta) (Cervo i in. 2002, Tian i in. 2014). Również w metaanalizie przeprowadzonej przez Xiang i wsp. (2017) zwrócono uwagę na kluczową rolę hiperforyny. Stwierdzono porównywalną skuteczność preparatów z dziurawca do leków SSRI, przy czym zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny było zależne od zastosowanej dawki.

Obecnie uważa się, że za korzystne efekty w leczeniu stanów depresyjnych odpowiada wiele grup związków działających synergicznie, między innymi: naftodiantrony, pochodne floroglucyny i flawonoidy. Butterweck i wsp. (1998) stwierdzili, że hiperycyna i pseudohiperycyna w połączeniu z procyjanidyną B2 znacznie skróciły czas bezruchu zwierząt w teście wymuszonego pływania (test Porsolta). Flawonoidy, a w szczególności hiperozyd i procyjanidyny, zwiększają rozpuszczalność hiperycyny w wodzie, co prowadzi do jej lepszej biodostępności (Butterweck i Schmidt 2007). Synergizm działania związków aktywnych dziurawca potwierdza badanie kliniczne Di Pierro i wsp. (2018), którzy porównali skuteczność dwóch preparatów stosowanych w leczeniu umiarkowanych stanów depresyjnych. Pierwszy z nich składał się z pojedynczej frakcji, zawierającej 0,3% hiperycyny. Drugi zaś zawierał flawonoidy (5,5%), proantocyjanidyny (15,0%), kwas chlorogenowy

(1,9%), hiperycynę (0,3%) i hiperforynę (0,3%). W badaniu wzięło udział 60 pacjentów w wieku od 18 do 75 lat, których podzielono na dwie grupy. Dwa razy dziennie, przez trzy miesiące pacjenci przyjmowali tabletkę zawierającą 300 mg ekstraktu z ziela dziurawca. Po tym czasie zrobiono 3-miesięczną przerwę, po której wznowiono leczenie na kolejne trzy miesiące. Po roku sprawdzono efektywność leczenia przy pomocy kwestionariusza Zung Self-Rating Depression Scale (SDS). Leczenie preparatem zawierającym wiele grup związków biologicznie czynnych okazało się dwukrotnie skuteczniejsze niż preparatem zawierającym tylko hiperycynę.

Stosowanie dziurawca zwyczajnego wskazane jest również w stanach lękowych, niepokoju, zaburzeniach snu i zmianach nastroju związanych z klimakterium. *Stevinson i Ernst (2000)* w pilotażowym badaniu ocenili wpływ dziurawca na łagodzenie objawów napięcia przedmiesiączkowego (ang. premenstrual syndrome, PMS). W badaniu wzięło udział 19 kobiet skarżących się na dolegliwości zespołu PMS. Pacjentki codziennie przez dwa miesiące zażywały tabletki zawierające 300 mg ekstraktu z dziurawca, standaryzowanego na 900 µg hiperycyny. Własne spostrzeżenia oceniały według skali objawów PMS. U 13 z nich nastąpiło zmniejszenie w 50 procentach objawów takich jak: irytacja, płaczliwość, napięcie nerwowe, niepokój, zmienność nastroju, bezsenność oraz poczucie bycia poza kontrolą.

Popularnym lekiem roślinnym stosowanym w łagodzeniu stanów depresyjnych jest *Intractum Hyperici*. Intrakty są to alkoholowe wyciągi otrzymane przez ekstrakcję świeżych roślin uprzednio stabilizowanych parami wrzącego etanolu w celu dezaktywacji enzymów mogących spowodować rozkład substancji czynnych. Na polskim rynku dostępny jest również wieloskładnikowy płynny lek o działaniu uspokajającym i ułatwiającym zasypianie, zawierający między innymi nalewkę z ziela dziurawca. Nalewkę (*tinctura*) otrzymuje się przez macerację lub perkolację używając etanolu w celu wytrawienia surowca roślinnego. Powszechne są także leki zawierające suchy wyciąg z ziela dziurawca (*hyperici herbae extractum siccum*), który standaryzowany jest na zawartość hiperycyny (Farmakopea Polska 2014; Matławska 2008).

Wyciągi alkoholowe z dziurawca wykazują bardzo niską toksyczność, lecz jak wszystkie leki mogą powodować działania niepożądane. Częstość ich występowania w leczeniu depresji szacuje się na około 3% przypadków, natomiast w przypadku syntetycznych leków przeciwdepresyjnych występowanie tych reakcji ocenia się na około 20%. Najczęściej obserwuje się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, uczucie zmęczenia, reakcje alergiczne i zaburzenia snu (Lamer-Zarawska i Niedworok 2007; Koszewska 2003). Wyniki wielu badań klinicznych wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dziurawca w krótkim okresie czasu, do 4-6 tygodni. W wielośrodkowym badaniu klinicznym przeprowadzonym na grupie 440 osób, ze stwierdzoną łagodną lub umiarkowaną depresją, oceniano skuteczność leczenia oraz występowanie działań niepożądanych podczas rocznego leczenia (*Brrattstrom 2009*). Pacjenci przyjmowali codziennie 500 mg ekstraktu z dziurawca. Najczęściej występującymi działaniami ubocznymi były zaburzenia pracy układu pokarmowego oraz reakcje skórne. Natomiast leczenie nie powodowało zmian w poziomach parametrów hematologicznych i biochemicznych. W przeciwieństwie do syntetycznych leków przeciwdepresyjnych nie wzrastał wskaźnik masy ciała (BMI). Długotrwałe stosowanie ekstraktu z ziela dziurawca może być więc przydatne w prewencji nawrotów depresji.

3.2 Działanie spazmolityczne

W tradycyjnym ziołolecznictwie wyciągi wodne z ziela dziurawca są wysoko cenionym środkiem w leczeniu zaburzeń przewodu pokarmowego. Według Europejskiej Agencji Leków (Monografia EMA 2009) ich działanie wynika wyłącznie z długotrwałego stosowania. Napary i odwary zawierają flawonoidy, kwasy fenolowe i garbniki. Polecane są przy niestrawności, spastycznych bólach brzucha, kolce wątrobowej i jelitowej. Wykazują działanie spazmolityczne na mięśnie gładkie jelit i dróg żółciowych, ułatwiając przepływ żółci do dwunastnicy i przywracając naturalną perystaltykę jelit. Na polskim rynku dostępny jest sok ze świeżego ziela dziurawca (*succus hyperici*), polecany w niestrawności, oraz wieloskładnikowe leki w postaciach płynnych pobudzające wydzielanie soków trawiennych i ułatwiające przepływ żółci. Ziele dziurawca wchodzi również w skład mieszanek ziołowych łagodzących dolegliwości wątrobowe (Matławska 2008; Lamer-Zarawska i Niedworok 2007).

Wyciągi z ziela dziurawca zawierające flawonoidy takie jak: kwercetyna, rutyna, hiperozyd, izokwercytryna i kwercytryna wykazują silne właściwości antyoksydacyjne (Zou i in. 2004). Zou i wsp. (2005) określili wpływ wyciągu bogatego we frakcję flawonoidową na poziom lipidów w surowicy krwi zwierząt karmionych dietą bogatą w cholesterol. U zwierząt otrzymujących średnią (75 mg/kg/dzień) i dużą dawkę (150 mg/kg/dzień) wyciągu z ziela dziurawca nastąpiło znaczne obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, trójglicerydów oraz jednocześnie zwiększenie poziomu cholesterolu HDL. Hipocholesterolemiczny wpływ ekstraktu z dziurawca może wynikać z jego zdolności spowalniania procesu peroksydacji lipidów oraz zwiększenia aktywności enzymu antyoksydacyjnego – dysmutazy ponadtlenkowej.

3.3 Leczenie schorzeń dermatologicznych

Dziurawiec zwyczajny można także stosować zewnętrznie w leczeniu schorzeń dermatologicznych. W tym celu przygotowuje się maceraty, poprzez zalanie olejem świeżych lub suszonych kwiatów i pozostawienie na kilka tygodni. Maceraty wykazują działanie przeciwzapalne, przyspieszając gojenie ran, oparzeń i owrzodzeń. Lavagna i wsp. (2001) zaobserwowali, że macerat olejowy z kwiatów dziurawca w połączeniu z maceratem z kwiatów nagietka w proporcji 70:30 przyspiesza gojenie ran. W doświadczeniu uczestniczyły kobiety w wieku od 30 do 36 lat, które w trakcie porodu miały wykonane cesarskie cięcia. Połączony macerat z kwiatów dziurawca i nagietka nakładano bezpośrednio na zdezynfekowaną ranę 2 razy dziennie w odstępach 8-godzinnych. Po 16 dniach oceniono redukcję powierzchni rany pooperacyjnej. W grupie leczonej maceratem z dziurawca i nagietka powierzchnia rany zmniejszyła się o około 40%, natomiast w grupie kontrolnej, u której stosowano macerat z kielków pszenicy, o około 15%.

Z kolei Yücel i wsp. (2017) opisują korzystne działanie olejowego maceratu z kwiatów dziurawca w leczeniu odleżyn trzeciego stopnia u 82-letniego mężczyzny przebywającego na oddziale intensywnej terapii. Na obszar skóry objęty stanem zapalnym 2 razy dziennie przez 40 dni nakładano opatrunki zawierające macerat. Po 27 dniach zaobserwowano znaczną poprawę w wyglądzie skóry. Po zakończeniu leczenia wykonano badanie histopatologiczne, które potwierdziło brak komórek zapalnych. W przyszłości olejowy macerat z kwiatów dziurawca może więc być skutecznym środkiem w zapobieganiu lub leczeniu odleżyn.

Również ekstrakt z ziela dziurawca może być wykorzystany w leczeniu chorób skóry. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą Schempp i wsp. (2003) określili skuteczność kremu zawierającego ekstrakt z dziurawca w leczeniu atopowego zapalenia skóry. W badaniu wzięło udział 21 pacjentów w wieku od 12 do 59 lat, którzy aplikowali krem na zmienione chorobowo miejsca 2 razy dziennie przez okres czterech tygodni. Krem zawierał ekstrakt otrzymany w wyniku ekstrakcji nadkrytycznym dwutlenkiem węgla i standaryzowany na zawartość 1,5% hiperforyny. Krem zastosowany jako placebo zawierał substancje chromogenne. W trakcie leczenia oceniano wygląd zmian skórnych, zasiedlenie przez gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) oraz tolerancję skóry na krem. W wyniku badania stwierdzono znacznie lepszą skuteczność kremu z hiperforyną w porównaniu z placebo. Potrzebne są jednak dalsze badania z większą ilością pacjentów oraz porównaniem ze standardową terapią glikokortykosteroidami.

4. Przeciwwskazania

Podczas leczenia dziurawcem należy unikać ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe (słońce, solarium), ponieważ hiperycyna może powodować reakcje fototoksyczne takie jak oparzenia skóry, zwłaszcza u osób o jasnej karnacji. Preparatów z dziurawca nie powinny stosować kobiety w ciąży i karmiące piersią, ze względu na brak badań klinicznych, oraz osoby uczulone na którykolwiek składnik surowca (Monografia EMA 2009; Koszewska 2003).

5. Interakcje

Preparaty zawierające wyciąg lub sproszkowane ziele dziurawca powinny być stosowane pod kontrolą lekarza, aby uniknąć interakcji z innymi lekami. Interakcje zachodzą w wyniku indukcji enzymów cytochromu P450 oraz glikoproteiny P. Enzymy cytochromu P450 powodują

przyspieszenie metabolizmu wielu leków, co wpływa na zmniejszenie ich stężenia we krwi oraz słabsze działanie terapeutyczne. Preparaty bogate w hiperforynę (do 5%) zwiększają stopień indukcji enzymatycznej. Glikoproteina P, białko znajdujące się między innymi w komórkach jelita, zmniejsza wchłanianie leków z pokarmem, modyfikując ich biodostępność po podaniu doustnym. Ryzyko wystąpienia interakcji dotyczy w szczególności osób starszych przyjmujących kilka leków dziennie. Preparatów z dziurawca nie powinny stosować osoby przyjmujące leki: nasercowe, immunosupresyjne, przeciwdepresyjne, przeciwalergiczne, przeciwzakrzepowe, przeciwtretowirusowe, antykoncepcyjne oraz cytostatyki (Madabushi i in. 2006; Sokołowska i in. 2014). Przyjmowanie preparatów z dziurawca z lekami przeciwdepresyjnymi (np. sertralina, paroksetyna) będącymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny może wywołać zespół serotoninowy. Jego najczęstszymi objawami są: dreszcze, gorączka, wzmożona potliwość, nudności, biegunka, a także niepokój, pobudzenie oraz bezsenność (Zhou i in. 2004).

6. Podsumowanie

Ziele dziurawca jest surowcem o szerokim spektrum działania, którego aktywność lecznicza zależy od postaci leku. Wyciągi alkoholowe (intrakty i nalewki) zawierające naftodiantrony, pochodne floroglicyny i flawonoidy, znalazły zastosowanie w leczeniu lekkich i umiarkowanych stanów depresyjnych. Wyciągi wodne (napary i odwary), zawierające flawonoidy, kwasy fenolowe i garbniki, wykazują działanie spazmolityczne i żółciopędne. Stosowane są w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego. Natomiast wyciągi olejowe, w postaci maceratów, działają przeciwzapalnie i są wykorzystywane zewnętrznie w chorobach skóry. Dziurawiec należy przyjmować pod kontrolą lekarza, ponieważ wchodzi w interakcje z wieloma lekami syntetycznymi oraz zwiększa wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe.

7. Literatura

- Brrattstrom A (2009) Long-term effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*): A 1-year safety study in mild to moderate depression. *Phytomedicine* 16: 277-283.
- Butterweck V, Jürgenliemk G, Nahrstedt A et al. (2000) Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Medica* 66: 3-6.
- Butterweck V, Petereit F, Winterhoff H et al. (1998) Solubilized hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Medica* 64: 291-294.
- Butterweck V, Schmidt M (2007) St. John's wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 157(13-14): 356-361.
- Cervo L, Rozio M, Ekalle-Soppo CB et al. (2002) Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts. *Psychopharmacology* 164: 423-428.
- Di Pierro F, Rizzo P, Settembre R (2018) Role in depression of a multi-fractionated versus a conventional *Hypericum perforatum* extract. *Panminerva Medica on-line* (10.07.2018)
- Dorđević AS (2015) Chemical composition of *Hypericum perforatum* L. essential oil. *Advanced technologies* 4(1): 64-68
- Farmakopea Polska (2014) Wydanie X Tom I Warszawa 899-901, 1486-1487.
- Jürgenliemk G, Nahrstedt A (2002) Phenolic compounds from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 68(1): 88-91.
- Koszevska I (2003) Dziurawiec zwyczajny w leczeniu depresji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1: 45-54.
- Lamer-Zarawska E, Niedworok J (2007) Fitoterapia depresji. [W:] Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. (red.). *Fitoterapia i leki roślinne*. Wydanie 1 Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 127-133.
- Lavagna SM, Secci D, Chimenti P et al. (2001) Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Il Farmaco* 56: 451-453.

- Madabushi R, Frank B, Drewelow B et al. (2006) Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *European Journal of Clinical Pharmacology* 62(3): 225-233.
- Matławska I (2008) Chinony. [W:] Matławska I. (red.). *Farmakognozja*. Wydanie 3 Wydawnictwo UM Poznań 175-177.
- Monografia EMA: European Medicines Agency. Herbal medicines for human use. Assessment report on *Hypericum perforatum* L., herba, 12.11.2009
- Ogrodowska B (2012) *Medycyna tradycyjna w Polsce*. Wydawnictwo Sport i Turystyka MUZA SA Warszawa 190-194.
- Pużyński S (2004) Leki psychotropowe stosowane w terapii epizodów i zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnym. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii Aneks nr 1, 1*: 47-93.
- Schempp CM, Windeck T, Hezel S et al. (2003) Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream – a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine Supplement IV 10*: 31-37.
- Senderski ME (2004) *Prawie wszystko o ziołach*. Wydanie 1 Wydawnictwo Mateusz E. Senderski, Podkowa Leśna 269-271.
- Sokołowska J, Urbańska K, Kłosińska D (2014) Rola glikoproteiny P w warunkach fizjologicznych i w stanach patologicznych. Część I. Budowa chemiczna i biologiczna rola glikoproteiny P. *Życie Weterynaryjne* 89(11): 939-942.
- Stevinson C, Ernst E (2000) *A pilot study of Hypericum perforatum for the treatment of premenstrual syndrome*. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107: 870-876.
- Tian J, Zhang F, Cheng J et al. (2014) Antidepressant-like activity of adhyperforin, a novel constituent of *Hypericum perforatum* L. *Scientific Reports* 4: 5632.
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (tj. Dz. U. z 2016 r., poz. 2142).
- Xiang Ng Q, Venkatanarayanan N, Xian Ho CY (2017) Clinical use of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 210: 211-221.
- Yücel A, Kan Y, Yesilada E et al. (2017) Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report. *Journal of Ethnopharmacology* 196: 236-241.
- Zhou S, Chan E, Pan SQ et al. (2004) Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *Journal of Psychopharmacology* 18(2): 262-276.
- Zou Y, Lu Y, Wei D (2004) Antioxidant activity of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52(16): 5032-5039.
- Zou Y, Lu Y, Wei D (2005) Hypocholesterolemic effects of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. in rats fed a cholesterol-rich diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53(7): 2462-2466.

9. Antybiotykooporność jako wiodący problem naszych czasów

Antibiotic resistance as a leading problem of our time

Monika Drózd⁽¹⁾, Dominik Straszak⁽²⁾, Gabriela Widelska⁽³⁾, Aleksandra Dymek⁽⁴⁾,
Monika Pitucha⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Monika Pitucha

Monika Drózd: monika.drozd@umlub.pl

Słowa klucze: antybiotykooporność, antybiotykoterapia, drobnoustroje, MRSA, mikroorganizmy

Streszczenie

Antybiotykooporność stała się globalnym problemem czasów w których żyjemy. Nie tylko słyszymy o niej w telewizji, bądź czytamy o niej w publikacjach naukowych, lecz coraz częściej spotykamy się z nią w życiu. Rosnąca ilość zakażeń bakteryjnych, które są nieczułe na stosowane wobec nich antybiotyki i chemioterapeutyki wydaje się wymykać spod kontroli lekarzy na całym świecie. Na całym świecie poszukuje się nowych substancji, które będą w stanie podjąć walkę z ciągle mutującymi się mikroorganizmami, jednakże jak dotąd nie udaje się nam uzyskać wystarczającej przewagi. Najstarsze doniesienia a propos oporności szczepu MRSA (szczep gronkowca) opornego na metycyklinę pochodzą z roku 1961, jak więc możliwe, że sześćdziesiąt lat później nadal mamy problem, który zdaje się w szpitalach liczba pacjentów, którzy zapadają na sepsę w wyniku właśnie braku dróg leczenia z powodu wykorzystania wszystkich możliwych opcji antybiotykoterapii i szeroko posuniętej antybiotykooporności. Co wiemy o antybiotykooporności? Jakie są właściwie jej przyczyny i czy jesteśmy w stanie się przed nimi chronić?

1. Wstęp

Komisja Europejska na wniosek Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób w 2008 roku ustanowiła Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach na 18 listopada. Jaki jest powód takiego działania? Jest to ruch prewencyjny, mający na celu zwiększenie wiedzy o antybiotykach, ich działaniu oraz skutkach niewłaściwego stosowania. Bardzo ważnym zagadnieniem, które co roku tego dnia jest poruszane jest kampania przeciwko antybiotykooporności. Niejeden pacjent nie ma świadomości jak dużo złego robi sam sobie przyjmując bezzasadnie antybiotyki bez wiedzy lekarza, bądź niezgodnie z jego zaleceniami. (Hryniewicz i Mazińska, 2009). Istnieją dane, które świadczą o tym, że zarówno w Unii Europejskiej jak i na całym świecie antybiotykooporność ma już charakter pandemii. Na zlecenie Narodowego Instytutu Leków pod koniec roku 2010 zostały przeprowadzone badania opinii publicznej, których wyniki są martwiące (MildwardBrown 2010). Badania te wykazały, że 37% dorosłych Polaków stosowało antybiotyki w ciągu ostatniego roku. Nie jest niewiadomą, że antybiotyki są w Europie bardzo często nadużywane, a Polska znajduje się niestety w czołówce tego rankingu pośród Europejczyków. Kiedy najczęściej Polacy przyjmują antybiotyki? Niestety jak sami deklarują w większości przypadków z powodu zwykłego przeziębienia (38%), kaszlu (21%) czy też grypy (18%). Nieświadomość jak również niewiedza Polaków powoduje, że sami sobie szkodzimy. Zadano również pytanie na co najskuteczniej działają antybiotyki zdaniem Polaków? Niestety ponad 50% ankietowanych uważa, że antybiotyki są skutecznym rozwiązaniem w leczeniu grypy, 63% pytanych jest przekonana o tym, iż antybiotyki skutecznie działają na infekcje

wirusowe a ponad 38% Polaków uważa, iż są najskuteczniejszym sposobem na leczenie przeziębienia. Wyniki te nie są zadowalające i przede wszystkim pokazują jak ważna jest edukacja pacjentów w sferze antybiotykoterapii. Ważnym aspektem jest również uczulanie grup lekarzy, którzy są podatni na wszelkiego rodzaju wymuszenia wypisywania recept na antybiotyki dla swoich pacjentów, ich asertywność i rola w edukowaniu pacjentów jest równie ważna. Zwiększona tendencja do zażywania antybiotyków wśród danego społeczeństwa prowadzi do pojawienia się zwiększonej ilości ognisk szczepów antybioopornych w porównaniu do tych, którzy stronią od przesady i używają ich tylko w rzeczywistej konieczności.

2. Rys historyczny

Do odkrycia pierwszego antybiotyku – penicyliny, podobnie jak w przypadku wielu innych odkryć naukowych, główną rolę odegrał przypadek (Craughwell, 2008). Alexander Fleming – szkocki lekarz odkrył penicylinę w 1928 roku, który na czas swoich kilku tygodniowych wakacji przypadkowo pozostawił w laboratorium szalki Petriego zawierające szczepy gronkowca. Po swoim powrocie odkrył, że wokół kolonii utworzyła się strefa wzrostu pleśni *Penicillium notatum*, która zahamowała wzrost gronkowca. Przyszła penicylina, czyli substancja produkowana przez *Penicillium*, która spowodowała zahamowanie wzrostu bakterii swoją nazwę zawdzięcza właśnie temu naukowcowi. Początkowo odkrycie to nie wzbudziło większego zainteresowania aż do 1939 roku, kiedy to Ernst Chain i Howard Florey, którzy poszukiwali substancji mogących zabijać bakterie, zainteresowali się odkrytą przez Fleminga penicyliną. Substancja ta okazała się bardzo skuteczna w zabijaniu bakterii, dlatego też już w 1941 zaczęła być produkowana na dużo większą skalę. Swoją prawdziwy debiut penicylina miała w czasie II wojny światowej, gdzie skutecznie zmniejszyła śmiertelność wśród żołnierzy rannych w walkach. Później zaczęto ją szeroko stosować w medycynie. We wcześniejszych latach nawet najdrobniejsze infekcje, czy też nawet cięższe zapalenie płuc były bardzo trudne do leczenia, a infekcje spowodowane przez *Streptococcus pyogenes* często przeradzały się w znacznie poważniejszą w tamtych czasach szkarlatynę, czyli chorobę nierzadko powodującą nawet poważne uszkodzenia nerek i serca. Za swoje odkrycia Fleming, Florey i Chain zostali uhonorowani nagrodą Nobla w 1945 roku (Todar, 2009). Tak rozpoczęła się na dobre era antybiotyków, która skutecznie funkcjonuje do dnia dzisiejszego. Antybiotyki otworzyły nową kartę w leczeniu zakażeń, pozwoliły uniknąć wielu powikłań spowodowanymi infekcjami bakteryjnymi oraz znacznie zmniejszyły umieralność wśród pacjentów. Następnym krokiem badaczy zachęconych uzyskanymi wynikami dzięki pojawieniu się penicyliny odkryto i wprowadzono do leczenia nowe antybiotyki (początek lat pięćdziesiątych). Były to: streptomycyna, chloramfenikol oraz tetracyklina. Odkrycie antybiotyków słusznie uważane jest za jedno z dziesięciu największych odkryć XX wieku. Pierwsze antybiotyki były produkowane z naturalnych składników (www), jednakże możliwości dzisiejszych czasów umożliwiły syntetyczną produkcję większości używanych w leczeniu antybiotyków. Aktualnie dostępnych jest ok. 200 antybiotyków, ale niestety coraz mniej z nich działa skutecznie w walce z drobnoustrojami (Khachatourians 1998).

3. Antybiooporność

Istnieje podział tego zjawiska, który wynika z pochodzenia, czyli dzieli się na pierwotną, gdzie mamy do czynienia z naturalną strukturą bakterii uniemożliwiającą wnikanie i działanie leku; oraz nabytą, czyli na skutek uzyskania genów oporności od innych bakterii bądź spontanicznych mutacji. Coraz częściej występująca u pacjentów oporność wśród bakterii powodujących infekcję niesie za sobą nieracjonalną, nieskuteczną antybiotykoterapię co pogłębia zjawisko oporności. Problemem dzisiejszych czasów są też ukryte przed konsumentami użycia antybiotyków w przemyśle spożywczym – np. oskrzykiwanie mięs i drobiu. Warto zaznaczyć, że oporność może się objawiać zarówno możliwością przetrwania danej bakterii w trakcie stosowania antybiotyku, ale również wzrostem wytrzymałości drobnoustroju w taki sposób, że do jego likwidacji wystarczy jedynie zwiększenie stężenia leku, aczkolwiek bez konieczności jego wymiany.

Wyróżniamy definicje trzech typów oporności:

- Oporność mikrobiologiczna — posiadanie jakiegokolwiek mechanizmu przeciwstawiającego się działaniu leku, który pozwala mikroorganizmowi przeżyć w wyższych stężeniach leku, niż w przypadku tych samych lub pokrewnych mikroorganizmów pozbawionych tego mechanizmu.
- Oporność farmakologiczna — zdolność mikroorganizmu do przeżycia w stężeniach leku wyższych, niż osiągalne w organizmie pacjenta podczas leczenia. Czasem wyróżnia się kategorię *średniej wrażliwości*, czyli zdolności mikroorganizmu do przeżycia w takich stężeniach leku, które są wyższe niż osiągalne typowo, ale mogą być przekroczone w niektórych przypadkach (np. po podaniu zwiększonej dawki lub w niektórych miejscach w organizmie, jak np. w układzie moczowym).
- Oporność kliniczna — brak skuteczności leczniczej danego leku pomimo braku oporności farmakologicznej (a nawet mikrobiologicznej) u danego mikroorganizmu. Może ona wynikać np. z osobniczej zdolności pacjenta do rozkładu leku w większym stopniu niż przeciętna w populacji, stosowania innych leków, które niekorzystnie wpływają na działanie antybiotyku itp.

Zjawisko antybiotykooporności rozwija się w bardzo szybkim tempie i wymusza poszukiwania nowych substancji bądź modyfikację już istniejących. To jak bardzo zjawisko to jest niedocenianym przeciwnikiem obrazuje idealnie przypadek szczepu *Staphylococcus aureus*, czyli gronkowca złocistego. W latach czterdziestych dzięki odkryciu penicyliny stosowaną ją przeciwko zakażeniom wywołanym dzięki tej bakterii, jednakże już w okolicach lat pięćdziesiątych ponad połowa szczepów tej bakterii była już na nią oporna (Zhang i in. 2006). Dzięki ciągłym badaniom i odkryciom naukowców już w roku 1959 do lecznictwa wprowadzono metycylinę, jednakże na początku lat sześćdziesiątych postrach zaczął siać metycylinooporny szczep gronkowca, czyli MRSA. Szczep ten jest niebezpieczny po dziś dzień, szczególnie w przypadku zakażeń szpitalnych. Kolejnym antybiotykiem, którym podjęto walkę z gronkowcem była wankomycyna, jednakże nawet na niego pojawił się oporny szczep, który po raz pierwszy odnotowano w Japonii w 1996 roku, jego skrót to VRSA. Jego zdolność do rozprzestrzeniania jest duża, gdyż niewiele później został wykryty również we Francji, Hong Kongu oraz USA. W odpowiedzi na taką sytuację do lecznictwa wprowadzono linezolid, jednakże już po pierwszym roku od jego debiutu odnotowano pierwszy szczep, który okazał się być oporny na jego działanie. Szybkość mutacji i narastająca oporność pokazuje jak dużym problemem jest antybiotykooporność i jak pomimo starań nie jesteśmy w stanie nad nią zapanować.

Najtrudniejsze do wyleczenia okazują się być: stany zapalne wokół ran, zapalenie płuc, sepsa. W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badania, które pokazały, że w obecnych czasach około 70% typów bakterii (związane z zakażeniami szpitalnymi) jest odporne minimalnie na jeden lek przeciwbakteryjny, którego spektrum działania obejmuje dany szczep (Marciniak 2008).

4. Przyczyny zjawiska

Przyczyn zjawiska antybiotykooporności jest wiele. Jedną z nich i najpewniej główną przyczyną jest nadmierne stosowanie antybiotyków przez pacjentów już od najmłodszych lat. Układ odpornościowy dzieci nie jest jeszcze odpowiednio rozwinięty i właśnie z tego powodu są one szczególnie narażeni na zakażenia patogenami ze środowiska zewnętrznego. Niestety w przypadku dzieci rodzice są zazwyczaj mocno przeczuleni i nawet najmniejsze przeziębienie - katar, stan podgorączkowy, czy ból gardła wywołuje wśród rodziców panikę. Podczas wizyty u lekarza często oczekują wypisania przez niego antybiotyku, uważając, że będzie to najszybsze i najskuteczniejsze rozwiązanie. Takie postępowanie nie jest prawidłowe i rolą lekarza jest uświadomić rodziców o tym, gdyż jeśli u dziecka nie występuje ani wysoka gorączka, ani nie ma podejrzenia zakażenia bakteryjnego lub anginy to jego organizm powinien sam obronić się przed patogenami wywołującymi stan alarmowy. Jest to bardzo ważny element, który bierze udział w wytworzeniu tzw. odporności czynnej, która sprawia, że w późniejszym czasie dziecko stanie się dużo bardziej odporne, czyli będzie łatwiej przechodziło wszelkie choroby bądź będzie na nie zapadało dużo rzadziej. Jeśli podamy antybiotyk już od pierwszych dni zakażenia bakteryjnego to sprawi on, że odporność nie

będzie miała czasu się wytworzyć, natomiast infekcja wywołana takim samym patogenem prawdopodobnie będzie w przyszłości prowadzić od razu do rozwoju jednostki chorobowej. Im częściej podajemy dziecku antybiotyki, tym jest większe prawdopodobieństwo, że dojdzie do mutacji patogenów, które będą zmuszone do wzmocnienia swojej ochrony przed nimi, ażeby móc dalej się rozwijać i mnożyć. Kolejną przyczyną jest z pewnością nie dotrzymanie przez pacjentów schematów leczenia antybiotykami, jeśli już wystąpiła rzeczywista przyczyna do ich zastosowania. Największy problem pacjenci mają z dotrzymaniem systematyczności przyjmowania kolejnych dawek do samego końca przyjmowania leku, zaprzestają oni często ich przyjmowania już po kilku dniach od rozpoczęcia ich zażywania, chociaż zalecenia lekarza mówią najczęściej o okresie od jednego do kilku tygodni. Dzieje się tak najprawdopodobniej dlatego, że chory po 2-3 dniach od rozpoczęcia kuracji zaczyna się już czuć znacznie lepiej i uważa, że dalsze przyjmowanie leku przez następne dni nie jest już mu potrzebne. Już po ok. 24 godzinach od przyjęcia pierwszej dawki antybiotyku liczba chorobotwórczych bakterii w organizmie zaczyna się zmniejszać, czego skutkiem jest również zmniejszenie się objawów choroby i poprawa samopoczucia pacjenta. Niewielkie ilości patogennych drobnoustrojów pozostają w organizmie jeszcze przynajmniej przez następnych kilka dni od rozpoczęcia leczenia, dlatego przerwanie terapii w połowie jej trwania najprawdopodobniej skutkować będzie mutacją bakterii jej wywołujących, które nie zostały jeszcze zabite. Takie zachowanie pozostawia w na przyszłość W razie kolejnego zakażenia bakteryjnego w przyszłości może się okazać, że te bakterie wykażą już oporność wobec tego antybiotyku, który został odstawiony bądź przerwany, wtedy nie obejdziesz się bez zmiany antybiotyku na inną grupę. Kolejnym powodem powstawania oporności jest również niesubordynacja pacjentów. Bardzo ważnym elementem terapii jest zachowywanie stałych odstępów czasowych między przyjmowaniem kolejnych dawek leku. Najczęściej są to odstępy ósmio-, bądź dwunastogodzinne. Nawet dwugodzinne wybiecie z rytmu leczenia może spowodować mutację bakterii i wytworzenie oporności wobec danego antybiotyku. Następnym błędem w prowadzeniu kuracji antybiotykami jest samodzielna ordynacja tego leku. Niejednokrotnie pozostaje kilka niezużytych tabletek z poprzednich kuracji domowników – katar, kaszel, podwyższona temperatura. Brak czasu na wizyty u lekarza i chęć szybkiego powrotu do zdrowia podpowiada takie właśnie rozwiązanie, które nie jest poprawne. Stosowanie antybiotyku niedostosowanego do danej jednostki chorobowej i danej bakterii daje niewielkie szanse na trafienie w spektrum jego aktywności, dlatego często dochodzi do wytworzenia oporności. Sporym utrudnieniem i problemem dzisiejszego leczenia jest fakt, że oporność możemy wytworzyć sobie nawet odwiedzając lekarza, stosując terapię zgodnie z jego zaleceniami, zachowując wszelkie zasady. Powodem takiej sytuacji jest brak wykonywania antybiogramu do każdej infekcji bakteryjnej. W takiej sytuacji lekarz opiera się na swoim doświadczeniu i wiedzy, lecz nie jest w stanie dokładnie stwierdzić jaki patogen odpowiada za stan chorobowy pacjenta i zaleca antybiotyk o szerokim spektrum działania. Już kilkukrotne zastosowanie terapii w taki sposób może spowodować rozwój oporności na bakterie chorobotwórcze. Jak widać nie zawsze mamy wpływ na ochronę przed wystąpieniem oporności na antybiotyki. Zjawisko to rośnie w siłę i może się wiązać z przykrymi konsekwencjami dla całego świata w przyszłości. Już w dzisiejszych czasach niejednokrotnie spotykamy się z problemem ze skutecznością leczenia pacjentów u których dojdzie do rozwoju ostrego zakażenia bakteryjnego. Naukowcy twierdzą, że utrzymując obecną tendencję już za kilkanaście lat właściwie wszystkie patogenne bakterie zostaną zmutowane i nie będzie dostępny żaden antybiotyk wobec którego nie wykażą one oporności. Co za tym idzie? Może się okazać, że standardem stanie się sytuacja w której każde zakażenie bakteryjne będzie stanowić śmiertelne zagrożenie dla pacjenta.

Patogeny alarmowe – czym są? Warto je rozróżniać i znać, gdyż stanowią grupę drobnoustrojów szczególnie niebezpiecznych ze względu na duże ograniczenia w ich leczeniu. Ich problem stanowią niezwykle wąskie opcje leczenia oraz nadużywanie terapii antybiotykami, co wzmacnia ich namnażanie i rozprzestrzenianie.

Wyróżniamy kilka typów:

- MDR – wielooporne
- XDR – ekstremalnie oporne

- PDR – odporne na wszystkie dostępne leki o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwdrobnoustrojowym

Do patogenów alarmowych typu XDR (bardzo niebezpieczne) zaliczamy bakterie Gram ujemne - pałeczki jelitowe wytwarzające karbapenemazy – enzymy, które wykluczają terapię antybiotykami z grupy beta-laktamów, w tym karbapenemów uznawanych dotychczas za „leki ostatniej szansy” (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem). Ostatnim skutecznym lekiem w terapii zakażeń takimi bakteriami jest kolistyna, lecz z powodu jej nadużywania (między innymi w produkcji zwierzęcej i sektorze rolniczym) pojawiła się również i wobec niej oporność, która automatycznie ten lek eliminuje z terapii. Dobrze znanym ze swego groźnego oblicza szczepem jest *Streptococcus pneumoniae*, który jest niezwykle odporny na penicylinę i cefalosporyny III generacji, szczep *Staphylococcus aureus* odporny na metycylinę oraz enterokoki odporne na wysokie stężenia aminoglikozydów, wankomycynę i linezolid (www).

5. Podsumowanie

Moment odkrycia antybiotyków był zdecydowanie przełomowym punktem w historii medycyny, były one uważane za „cud”. Jak dzisiaj się okazuje niestety ich skuteczność pozostawia wiele do życzenia, gdyż z roku na rok spada. Powodów jest wiele, jednakże powinniśmy nauczyć się wyciągać wnioski i walczyć ze swoistymi grzechami współczesności. Postęp cywilizacji czasem okazuje się ogromnym krokiem w tył, gdyż to właśnie niewłaściwe i zbyt częste ich stosowanie sprawiło, że problem stał się globalnym. Światowa Organizacja Zdrowia powołuje wiele organów i środków do walki z tym rozwijającym się problemem, gdyż jeśli problem ten nie zostanie zauważony przez wszystkie kraje na świecie to nie będziemy mieli większych szans na jego rozwiązanie. Ważnym elementem jest wycofanie stosowania antybiotyków do wspomagania wzrostu hodowli zwierząt w rolnictwie, natomiast w medycynie wspomaganie terapii wykonywaniem antybiogramów, które pozwolą lepiej celować w konkretną bakterię, która wywołuje stan chorobowy u pacjenta. Ważnym elementem jest również ciągłe uświadamianie i przypominanie społeczeństwu z jak ważnym problemem się mierzymy poprzez organizację akcji profilaktycznych, łatwiejszy dostęp do badań i wizyt lekarskich, dłuższy czas, który lekarz może poświęcić jednemu pacjentowi. Każde działanie, które może przyczynić się do opanowania tego zjawiska i zmniejszenia antybiotykooporności ma kluczowe, globalne wręcz znaczenie.

6. Literatura:

- Craughwell TJ (2008) Wielka księga wynalazków. Wydawnictwo Bellona: 398.
- Hryniewicz W, Mazińska B (2009) Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach-dlaczego potrzebny. Narodowy Instytut Leków w Warszawie, Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków
- Khachatourians GG (1998) Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. Canadian Medical Association. 159:1129-1136.
- Marciniak P (2008) Oporność bakterii na antybiotyki. Gazeta farmaceutyczna. 12:30-32.
- MilwardBrown SMG/KRC na zlecenie Narodowego Instytutu Leków (2010) :11.
- Todar K (2009) Bacterial Resistance to Antibiotics. Lectures in Microbiology.
- Zhang R, Eggleston K, Rotimi V, Zeckhauser RJ (2006) Antibiotic resistance as a global threat: Evidence from China, Kuwait and the United States. Globalization and Health. 2:6
- www.nil.org.pl/__data/assets/pdf_file/0003/115293/EDWA-2017-material-prasowy.pdf
- www.sustainabletable.org/issues/antibiotics/

10. Probiotyki – właściwości lecznicze, zastosowanie i znaczenie w medycynie

Probiotics - therapeutic properties, application and meaning in medicine

Monika Drózd⁽¹⁾, Dominik Straszak⁽²⁾, Gabriela Widelska⁽³⁾, Aleksandra Dymek⁽⁴⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Monika Pitucha

Monika Drózd: monika.drozd@umlub.pl

Słowa klucze: probiotyki, szczepy bakterii, jelita, Antybiotykooporność, kultury bakterii

Abstrakt

„Nasza odporność leży w jelitach” to jeden z częściej słyszanych sloganów dzisiejszych czasów, który powtarzają producenci suplementów, dietetycy, trenerzy, ale również lekarze i naukowcy. Choć ciężko sobie to wyobrazić, ale w naszych jelitach toczy się „drugie życie”, które jak się okazuje jest równie ważne i wartościowe. Jak się okazuje probiotyki warto stosować nie tylko w przypadku antybiotykoterapii, ale również w celu leczenia takich chorób jak: choroby jelit, biegunki, otyłość czy alergie.

1. Wstęp

Probiotyki swoją nazwę zawdzięczają z gr. pro bios, czyli dla życia. Znaną są również jako żywność czynnościowa – w celu uzyskania korzystnego dla zdrowia działania w przewodzie pokarmowym pacjenta doustnie podawane są wyselekcjonowane kultury bakterii albo drożdże – najczęściej są to bakterie kwasu mlekowego ze szczepu *Lactobacillus*. Mechanizmem działania jest immunomodulacja jak również i zachowywanie prawidłowej flory fizjologicznej. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) są to „żywne drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza” (Mojka 2014). Probiotyki podlegają nazwie „czynnik biologiczny”, gdyż korzystne oddziaływanie probiotyków dotyczy wyłącznie warunków in vitro, ale wpływ na leczenie danej choroby ma realne odniesienie w badaniach naukowych i ma udowodnioną skuteczność.

2. Rys historyczny

Już w starożytności poznano dobroczynny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka wpływ bakterii, które grają główną rolę w procesach fermentacji mleka. Interakcjami między bakteriami oraz zjawiskiem probiozy zajmowali się Jaubert oraz Pasteur, którzy opisali antagonizm pomiędzy wybranymi szczepami bakteryjnymi w 1877r. Ilja Miecznikow, rosyjski mikrobiolog, laureat nagrody Nobla w dziedzinie medycyny z roku 1908, rok wcześniej wskazał, że obecność w diecie kefirów i jogurtów korzystnie wpływa na zdrowie, dzięki zawartym w nich bakteriom fermentacji mlekowej, oraz że wysoka koncentracja *Lactobacillus sp.* w jelicie ma istotny wpływ na długie życie w zdrowiu. Sam termin probiotyk wprowadzono w 1965r. przez zespół Lilly i Stillwell. Termin uzupełniono o definicję w 1989r. przez Fullera, która brzmiała „żywe mikrobiologiczne dodatki żywieniowe, korzystnie działające na organizm gospodarza poprzez poprawę równowagi mikroflory jelitowej”. Terazniejsza teoria probiotyku obejmuje wprowadzenie do diety żywych bakterii w takiej formie, żeby przetrwały w żołądku, dwunastnicy i były aktywne w jelitach. Zgodnie z teorią Fullera probiotyki powinny spełniać warunki:

- korzystne działanie na organizm gospodarza
- odporność na niskie pH, enzymów i kwasów żołądkowych

- umiejętność przenikania do komórek nabłonka jelitowego i kolonizacji przewodu pokarmowego;
- pochodzenie od człowieka
- trwałość i żywotność w czasie przechowywania

Najnowszą definicję zawdzięczamy zespołowi Schrezenmeier i De Vrese, którzy w 2001r. zaproponowali, ażeby „produkt zawierający wystarczającą ilość mikroorganizmów, które zmieniają mikroflorę w określonych segmentach organizmu gospodarza i w ten sposób wywierają korzystny wpływ na jego zdrowie” nazywać probiotykiem (Nowak i in. 2010).

3. Typy organizmów probiotycznych

Wyróżniamy dwa typy organizmów, które stanowią dziedzinę probiotyków. Są to bakterie oraz drożdże. Każde charakteryzują się innym mechanizmem i wykazują różne działanie, w zależności od jednostki chorobowej oraz różne zdolności do kolonizacji, co jest jednym z najważniejszych parametrów.

Bakterie probiotyczne

Lactobacillus casei ssp. rhamnosus (Lactobacillus GG) - jeden z najbardziej popularnych szczepów bakterii probiotycznych. Obniża aktywność β -glukuronidazy, nitroreduktazy oraz hydrolazy – pośrednie działanie antynowotworowe. Powszechnie stosowane w łagodzeniu skutków choroby Leśniowskiego – Crohna oraz pełni ważną, ochronną rolę w alergii atopowej - promuje różnicowanie, rozwój i aktywację limfocytów Th1 dzięki przywracaniu równowagi między Th1 i Th2. Szczep jest szeroko używany w codziennym życiu w biegunkach poantybiotykowych, skraca czas przebiegu ostrych biegunek rotawirusowych u dzieci, biegunek podróźnych oraz tych wywołanych zakażeniem *Clostridium difficile*.

Lactobacillus plantarum – stosowany w biegunkach infekcyjnych, nieswoistych stanach zapalnych przewodu pokarmowego i nieswoistych zapaleniach jelit. Cechą charakterystyczną *L. plantarum* jest zdolność katabolizmu argininy z wytwarzaniem tlenu azotu, który hamuje wzrost innych bakterii, reguluje wydzielanie śluzu w przewodzie pokarmowym, reguluje ukrwienie i perystaltykę jelit oraz stymuluje jelitowy układ immunologiczny.

Lactobacillus rhamnosus – szczep popularny w opiece okołoporodowej – zbadano, że podawanie go kobiecie ciężarnej na 4 tygodnie przed porodem, a noworodkowi przez pierwsze sześć miesięcy życia, w sposób znaczący prowadzi do obniżenia pojawienia się chorób alergicznych - atopowego zapalenia skóry i alergii na mleko krowie. Stosowany również w biegunkach infekcyjnych, stanach zapalnych przewodu pokarmowego oraz nieswoistych zapaleniach jelit.

Drożdże probiotyczne

Saccharomyces boulardii - Stosuje się w zapobieganiu biegunkom poantybiotykowym, w biegunce podróźnych, w biegunkach przewlekłych w AIDS, w biegunkach wywołanych *Clostridium difficile*, *Giardia lamblia*, *Shigella* oraz nieswoistych zapaleniach jelit. Wrażliwy na kwas solny oraz zmiany pH, niewrażliwy na procesy trawienne. Po podaniu występuje w całym przewodzie pokarmowym, po zaprzestaniu podawania w ciągu 2-5 dni jest nieobecny w kale, posiada odporność antybiotykową. Hamuje wzrost wielu patogennych drobnoustrojów, przez co zmniejsza nasilenie infekcji, ma wpływ na wiązanie toksyn bakteryjnych z receptorami jelitowymi, ma działanie immunoprotekcyjne – wpływa na wydzielanie sIgA.

Każdy mikroorganizm uznany za probiotyk musi mieć udokumentowane działanie prozdrowotne. Szczepy drobnoustrojów muszą spełniać wiele wymagań i mogą być uznane za probiotyk, jeśli:

- łatwo kolonizują przewód pokarmowy,
- wykazują zdolność podłączania się do komórek nabłonka jelit,
- nie wytwarzają toksycznych produktów metabolizmu szkodliwych dla organizmu człowieka,

- pozostają żywe w obecności żółci,
- są odporne na niskie pH soku żołądkowego,
- działają antagonistycznie wobec bakterii patogennych przewodu pokarmowego,
- wykazują stabilność i możliwość produkcji biomasy na dużą skalę,
- zostały wyizolowane z organizmu człowieka,
- wykazują udokumentowany klinicznie korzystny wpływ na zdrowie człowieka
- mają ustaloną przynależność taksonomiczną nowoczesnymi metodami genetycznymi.

Korzyści z działania biologicznego probiotyków na organizm ludzki to:

- leczenie biegunek,
- zapobieganie infekcjom układu moczowego,
- walkę z rakiem jelita grubego,
- wspomaganie układu odpornościowego,
- wspomaganie trawienia,
- leczenie stanów zapalnych przewodu pokarmowego,
- leczenie kolek,
- eradykację *Helicobacter pylori*,
- leczenie autyzmu.
- zapobieganie zapaleniu dziąseł,
- zapobieganie AZS u dzieci,
- leczenie kamicy nerkowej,
- zwalczanie bakterii opornych na antybiotyki,
- łagodzenie nietolerancji laktozy,
- leczenie chorób wątroby,
- obniżanie cholesterolu,
- walkę z nadwagą,

4. Bezpieczeństwo stosowania probiotyków

Działanie niepożądane mają wszystkie leki, probiotyki również nie są ich pozbawione, jednakże są one zdecydowanie rzadkie. Bakterie fermentacji mlekowej, które są wykorzystywane w procesie produkcji żywności uznawane są za bezpieczne. Efekty niepożądane, związane są ze stosowaniem preparatów probiotycznych, zależą głównie od szczepu i rodzaju preparatu w jakim są podawane. Odnotowuje się również sporadyczne przypadki efektów ubocznych jak np. nadmierne gazowanie w jelitach, wzdęcia. Problemy przy stosowaniu mogą mieć pacjenci cierpiący na poważne jednostki chorobowe, np. probiotyków nie powinno się podawać pacjentom z ostrym zapaleniem trzustki. U osób z uszkodzoną śluzówką lub z ciężkimi zaburzeniami odporności podawanie probiotyków może przyczynić się do toksycznego zaszczepienia bakterii i wywołania infekcji.

Lactobacillus acidophilus LC1 odpowiada przede wszystkim za poprawę działania odpowiedzi immunologicznej, przywraca równowagę flory jelitowej

Lactobacillus acidophilus NCFO 1748 przeciwdziałanie działaniom niepożądanym, które mogą wystąpić w wyniku powikłań po antybiotykoterapii czy radioterapii, skuteczne w leczeniu zaparć

Lactobacillus rhamnosus GG jeden z najbardziej znanych szczepów, stosowany przede wszystkim w leczeniu i profilaktyce biegunek różnego pochodzenia – wywołanych szczepem *Clostridium difficile*, zakażeniem rota wirusami, łagodzą przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna, wykazane również działanie wspomagające profilaktykę przeciwpróchnicową oraz skuteczną walkę z zakażeniami pochwy

Lactobacillus casei Shirota szczep o szerokim zastosowaniu w przypadku terapii nowotworów jelita grubego i raka pęcherza, chroni przed zaburzeniami jelitowymi, wspomaga leczenie biegunek m.in. rotawirusowych

Lactobacillus casei DN 114 001 odpowiada za profilaktykę i leczenie infekcji jelitowych, szczególnie skuteczny w przypadku skracania długości trwania ostrych biegunek dziecięcych

Saccharomyces cerevisiae boulardii przeciwdziałanie biegunkom wszelkiego rodzaju

Bifidobacterium bifidum tak jak w przypadku wszystkich szczepów wspomaga prawidłowe funkcjonowanie flory jelitowej, współdziała w walce z *Helicobacter pylori*, wspomaga leczenie biegunek różnego pochodzenia, głównie rota wirusowej, wykazuje również właściwości przeciwwrzodowe

W przypadku problemów z zaburzeniami równowagi mikroflory jelitowej i częstymi, nawracającymi problemami jelitowymi oraz infekcjami intymnymi konieczna jest suplementacja dobrej jakości preparatami probiotycznymi. Suplementy probiotyczne mogą być dużym wsparciem w wielu stanach chorobowych i warto je stosować, gdyż naturalna flora bakteryjna może okazać się zbyt uboga i słaba, ażeby przetrwać i namnożyć się samoczynnie po kuracjach niektórymi lekami.

Suplementy dostępne na rynku są zupełnie od siebie różne, ich dawki czy zróżnicowanie pod kątem składu jest tak duże, że pacjenci powinni mieć chociaż orientacyjną wiedzę na ten temat. Różnorodność na rynku jest tak duża, że łatwo paść ofiarą oszustwa reklamy i producentów, gdyż nie wszystkie preparaty, które są dostępne na rynku zawierają szczepy o udowodnionym działaniu klinicznym na co należy zwrócić szczególną. Na wyższą jakość i zakres przebadania preparatu wskazuje coraz częściej praktykowane przez producentów podawanie oznaczenia szczepu a nie samych rodzajów i gatunków szczepów. Na rynku jest dużo suplementów probiotycznych, ale tylko nieliczne mają udowodnione działanie terapeutyczne. U osób poważnie chorych należy stosować tylko suplementy z podanymi oznaczeniami szczepów drobnoustrojów pro biotycznych a preparaty należy przyjmować jedynie doustnie (Toczek i Glibowski 2015).

5. Produkty spożywcze zawierające probiotyki

Żywności probiotycznej jest niewiele. Do najbardziej popularnych produktów spożywczych zawierających bakterie probiotyczne należą: kefir, kiszona kapusta i kiszone ogórki, jogurt naturalny, kwaśne mleko.

Oprócz tradycyjnej żywności probiotycznej na rynku pojawiają się nowe produkty, np. soki owocowe z dodatkiem dobrych bakterii, lody oraz specjalistyczne napoje probiotyczne. Trwają prace nad optymalną technologią produkcji wędlin i kiełbas surowo dojrzewających z udziałem szczepów probiotycznych.

6. Probiotyki a leczenie biegunek

Probiotyki są skuteczniejsze w przypadku biegunek wirusowych niż bakteryjnych i pasożytniczych. Najlepsze efekty obserwuje się przy wysokich dawkach, czyli 10¹¹ CFU (jednostek tworzących kolonię), a najskuteczniejsze w biegunkach u dzieci są szczepy **Lactobacillus rhamnosus GG**, **Saccharomyces cerevisiae boulardii Iyo** i **Enterococcus faecium LAB SF68**. Różne szczepy probiotyczne skracają czas trwania ostrych biegunek infekcyjnych o około 1 dzień. W biegunkach poantybiotykowych u dorosłych i dzieci najlepsze działanie wykazują **Lactobacillus casei DN-114001**, **Lactobacillus rhamnosus GG** i **Saccharomyces cerevisiae boulardii**. Probiotyki są pomocne w skracaniu biegunek po napromieniowaniu w leczeniu nowotworów.

7. Probiotyki w zakażeniach *Helicobacter pylori*

Eradykacja **Helicobacter pylori** to dosyć inwazyjna terapia, a włączenie probiotyków istotnie statystycznie zwiększa tolerancję leczenia, poprawiając ekosystem jelitowy i ogólny stan zdrowia pacjentów. Skuteczność probiotyków w zwalczaniu bakterii **Helicobacter pylori** bytujących w przewodzie pokarmowym i odpowiedzialnych za chorobę wrzodową żołądka wykazano

w badaniach in vitro i in vivo na zwierzętach, natomiast badania randomizowane na ludziach nie są jednoznaczne. Ich autorzy sugerują, że konieczne jest łączenie probiotyków z antybiotykami.

8. Probiotyki a leczenie alergii i atopii

Badania sugerują, że suplementacja probiotykami ma istotne znaczenie w przypadku alergii. Dużo bardziej obiecujące wyniki uzyskuje się w zapobieganiu rozwojowi alergii niż w jej leczeniu. Udowodniono, że przyjmowanie probiotyków w okresie prenatalnym i po porodzie (przez matkę, gdy kobieta karmi piersią; przez dziecko, gdy jest karmione sztucznie) zapobiega rozwojowi atopowego zapalenia skóry u dzieci obciążonych dużym ryzykiem. U ponad 90% dzieci do 12. miesiąca życia z alergią na białka mleka, którym podawano probiotyki w połączeniu z dietą eliminacyjną, zaobserwowano zmniejszenie wyprysku alergicznego, natomiast sama dieta eliminacyjna przyniosła poprawę u ponad 50% dzieci (Szachta i in. 2011).

9. Probiotyki a otyłość

Prowadzone są badania na myszach, które pokazują, że skład mikroflory jelitowej może odpowiadać za nadwagę i otyłość. Obiecująca w leczeniu otyłości może być bakteria **Lactobacillus rhamnosus PL60**.

10. Probiotyki a choroby jelit

Stosowanie probiotyków we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego wydaje się obiecujące. Wiele szczepów powoduje zmniejszenie bólu i wzdęć u pacjentów z IBS, potrzebne są jednak dokładniejsze badania. Najnowsze analizy pokazują, że fruktooligosacharydy (SYN1) oraz **Lactobacillus rhamnosus GG** i **Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb12** obniżają ryzyko występowania nowotworu jelita grubego, o czym świadczy zmiana markerów wskazujących na rozwój tej choroby u pacjentów z nowotworem, jak i po wycięciu polipa. Mechanizm działania probiotyków w zapobieganiu nowotworom nie jest jasny, jednak po spożyciu synbiotyków (probiotyków w połączeniu z prebiotykami) zaobserwowano mniejszy stopień uszkodzenia DNA, a także mniejszy stopień proliferacji komórek jelit (Kędzia 2009).

Warto przypomnieć przegląd dostępnych obecnie na rynku probiotyków z podstawowymi informacjami a propos składu, ilości mikroorganizmów w jednej dawce produktu i warunków przechowywania.

Warto przybliżyć skład dostępnych powszechnie na rynku farmaceutycznym gatunków i szczepów mikroorganizmów w konkretnych preparatach. Warto również poznać warunki przechowywania tychże farmaceutyków. Pośród tak dużej konkurencji na rynku i tak dużej agresji w zakresie reklamy pacjenci mają prawo czuć się zagubieni w wyborze odpowiedniego preparatu dla siebie czy swoich dzieci. Poniższe zestawienie pomoże podsumować całą wiedzę obejmującą najbardziej popularne dostępne preparaty w kolejności alfabetycznej.

Acidolac kapsułki

Szczep:	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
Ilość mikroorganizmów w jednej kapsułce:	4 mld CFU
Przechowywanie:	poniżej 25°C

Acidolac baby krople

Szczep:	<i>Bifidobacterium BB-12</i>
Ilość mikroorganizmów w jednej kapsułce:	4 mld CFU
Przechowywanie:	poniżej 25°C

Acidolac Junior misiotabletki

Szczep:	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>
Ilość mikroorganizmów w jednej kapsułce:	1 mld CFU + 1 mld CFU
Przechowywanie:	poniżej 25°C

Bactilac NF kapsułki

Szczep: *Lactobacillus acidophilus*,
Bifidobacterium bifidum,
Lactobacillus casei subsp. *Rhamnosus*,
Streptococcus thermophilus

Ilość mikroobów w jednej kapsułce: 1,3 mld CFU + 1,3 mld CFU + 1 mld CFU + 0,4 mld CFU

Przechowywanie: poniżej 25°C

Dicoflor krople

Szczep: *Lactobacillus rhamnosus GG*

Ilość mikroobów w jednej kapsułce: 5 mld CFU w 5 kroplach

Przechowywanie: lodówka

Dicoflor 60 kapsułki

Szczep: *Lactobacillus rhamnosus GG*

Ilość mikroobów w jednej kapsułce: 6 mld CFU

Przechowywanie: lodówka

EnteroAcidolac saszetki

Szczep: *Saccharomyces boulardii*

Ilość mikroobów w jednej kapsułce: 500mg

Przechowywanie: poniżej 25°C

Enterol 250 kapsułki

Szczep: *Saccharomyces boulardii*

Ilość mikroobów w jednej kapsułce: 250mg

Przechowywanie: poniżej 25°C

Lacidofil kapsułki

Szczep: *Lactobacillus rhamnosus R0011*,
Lactobacillus helveticus R0052

Ilość mikroobów w jednej kapsułce: 2 mld CFU

Przechowywanie: lodówka

Lakcid kapsułki

Szczep: *Lactobacillus rhamnosus Pen*,
Lactobacillus rhamnosus E/N,
Lactobacillus rhamnosusOxy

Ilość mikroobów w jednej kapsułce: 2 mld CFU

Przechowywanie: lodówka

Lakcid Forte kapsułki

Szczep: *Lactobacillus rhamnosus Pen*,
Lactobacillus rhamnosus E/N,
Lactobacillus rhamnosusOxy

Ilość mikroobów w jednej kapsułce: 10 mld CFU

Przechowywanie: lodówka

Linex Forte kapsułki

Szczep: *Lactobacillus acidophilus LA-5*,
Bifidobacterium animalis, lactis (BB-12)

Ilość mikroobów w jednej kapsułce: 2 mld CFU

Przechowywanie: poniżej 25°C

Multilac kapsułki

Szczep: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*,
Lactobacillus plantarum, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*,
Bifidobacterium longum, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*,
Streptococcus thermophilus

Ilość mikroorganizmów w jednej kapsułce: 4,5 mld CFU
Przechowywanie: poniżej 25°C

Multilac Baby krople

Szczep: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*,
Lactobacillus paracasei, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium longum*,
Bifidobacterium bifidum

Ilość mikroorganizmów w jednej kapsułce: 1 mld CFU
Przechowywanie: poniżej 25°C

SanProbi IBS kapsułki

Szczep: *Lactobacillus plantarum* 299v

Ilość mikroorganizmów w jednej kapsułce: 10 mld CFU
Przechowywanie: poniżej 25°C

SanProbi Super Formuła kapsułki

Szczep: *Bifidobacterium lactis* W51,
Lactobacillus acidophilus W22,
Lactobacillus plantarum W21,
Lactococcus lactis W19,
Bifidobacterium lactis W52,
Lactobacillus paracasei W20,
Lactobacillus salivarius W24

Ilość mikroorganizmów w jednej kapsułce: 0,2 mld CFU
Przechowywanie: poniżej 25°C

Trilac kapsułki

Szczep: *Lactobacillus acidophilus*,
Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus,
Bifidobacterium bifidum

Ilość mikroorganizmów w jednej kapsułce: 1,6 mld CFU
Przechowywanie: lodówka

Trilac Plus

Szczep: *Lactobacillus acidophilus*,
Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus,
Bifidobacterium lactis (Bb-12),
Lactobacillus rhamnosus

Ilość mikroorganizmów w jednej kapsułce: 3,2 mld CFU
Przechowywanie: lodówka

11. Podsumowanie

Korzyść ze stosowania probiotyków jest ogromna, jednakże warto ich wybór przemyśleć a nawet poddać dyskusji z lekarzem lub farmaceutą. Bardzo duży wachlarz dostępnych szczepów daje duże możliwości, jednakże nie wszystkie probiotyki są dobre i skuteczne na niektóre jednostki chorobowe. Warto również sięgać jedynie po sprawdzone, dobre jakościowo preparaty.

12. Literatura

- Kędzia A (2009) Działanie probiotyków na organizm człowieka. Cz. II. Zastosowanie probiotyków w leczeniu i profilaktyce chorób, Postępy Fitoterapii. 1:50-57.
- Mojka K (2014) Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki – charakterystyka i funkcje. Probl Hig Epidemiol. 95 (3): 541-549.
- Nowak A, Śliżewska K, Libudzisz Z (2010) Probiotyki – historia i mechanizmy działania Żywność. Nauka. Technologia. Jakość. 4 (71): 5 – 19.
- Szachta P, Adamska A, Gałęcka M, Cichy W, Roszak D (2011) Rola probiotyków w chorobach alergicznych, Pediatria współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka. 13 (3): 180-182.
- Toczek K, Glibowski P (2015) Bakterie probiotyczne w żywności. Nowe kierunki stosowania, Przemysł Spożywczy. 69: 42-45.

11. Lecznictwo uzdrowiskowe w systemie zdrowotnym oraz systemie zabezpieczenia społecznego w warunkach polskich

Health resort treatment in the health system and social security system in Polish conditions

Mateusz Grajek⁽¹⁾, Dorota Szałabska⁽²⁾, Karolina Sobczyk⁽³⁾, Karolina Jędrzysek⁽⁴⁾, Sylwia Jaruga⁽⁵⁾

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

⁽²⁾Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Zakład Ekonomiki i Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁴⁾Zakład Medycyny Ratunkowej, Katedra Medycyny Ratunkowej i Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁵⁾Zakład Promocji Zdrowia, Katedra Dietetyki, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Sobczyk Karolina: ksobczyk@sum.edu.pl

Słowa Kluczowe: uzdrowiska, leczenie sanatoryjne, rehabilitacja uzdrowiskowa, prewencja rentowa

Streszczenie

Lecznictwo uzdrowiskowe stanowi jedną z integralnych części systemu ochrony zdrowia, a także działań podejmowanych w ramach systemu zabezpieczenia społecznego. Świadczenia uzdrowiskowe na rynku publicznym w części lub całości finansowane są przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), Kasę Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (KRUS) oraz Państwowy Fundusz Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych (PFRON). Głównym celem pracy była analiza rynku świadczeń uzdrowiskowych w Polsce finansowanych ze środków publicznych realizowanych w odniesieniu do kuracjuszy w latach 2011-2015. W latach 2011-2015 średnioroczna wysokość wydatków publicznych przeznaczonych na sfinansowanie świadczeń z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego wyniosła 790,8 mln zł. Spośród wszystkich publicznych płatników świadczeń z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego w analizowanym okresie najwyższy udział odnotowuje się każdego roku dla NFZ (średnio 74,7%). Po stronie ZUS udział w ponoszonych na lecznictwo uzdrowiskowe wydatkach kształtuje się na poziomie 20,3% średniorocznie, natomiast dla KRUS oraz PFRON jest to odpowiednio średnio 3,7% oraz 1,2%. Podobnie jak w przypadku udziału ponoszonych wydatków także biorąc pod uwagę liczbę pacjentów, dla których sfinansowano turnusy w okresie 2011-2015 NFZ plasuje się na pierwszym miejscu (80,6% ogółu). Turnusy dla kolejnych 14% świadczeniobiorców sfinansował ZUS, natomiast po stronie KRUS i PFRON było to odpowiednio średniorocznie 3% oraz 2,5%.

1. Wstęp

Lecznictwo uzdrowiskowe stanowi jedną z integralnych części systemu ochrony zdrowia, a także działań podejmowanych w ramach systemu zabezpieczenia społecznego. Prowadzone jest w zakładach lecznictwa uzdrowiskowego zlokalizowanych w uzdrowiskach, a więc obszarach o szczególnych walorach geologiczno-klimatycznych wydzielonych w celu wykorzystania i ochrony znajdujących się tam naturalnych surowców leczniczych. Świadczenia zdrowotne w uzdrowiskach charakteryzują się wysoką kompleksowością – obejmują zarówno usługi profilaktyczne, jak i naturalne metody leczenia (Ponikowska i Ferson 2009). Lecznictwo uzdrowiskowe wiąże ze sobą osiągnięcia współczesnej medycyny z metodami naturalnymi, a do pacjenta podchodzi holistycznie, dbając o jego sferę fizyczną oraz duchową. Wśród najważniejszych zalet tego rodzaju świadczeń wymienia się jego stosunkowo szeroką dostępność, niewielkie ryzyko skutków ubocznych, dobrą

tolerancję przez pacjentów, długo utrzymujący się efekt leczniczy oraz stosunkowo niewielki koszt (Drobnik i in. 2011).

Świadczenia uzdrowiskowe na rynku publicznym w części lub całości finansowane są przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), Kasę Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (KRUS) oraz Państwowy Fundusz Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych (PFRON). Pierwszy z wymienionych finansuje świadczenia z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego, ZUS oraz KRUS finansują ubezpieczonym świadczenia uzdrowiskowe w ramach tzw. prewencji rentowej, natomiast PFRON współfinansuje turnusy rehabilitacyjne w uzdrowiskach osobom niepełnosprawnym oraz ich opiekunom. NFZ natomiast finansuje świadczenia z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego (Suchecka i Jaworska 2015).

Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) pozostaje dominującym płatnikiem na publicznym rynku usług z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego. Wśród świadczeń dostępnych pacjentom w ramach finansowania NFZ znajdują się: uzdrowiskowe leczenie szpitalne dorosłych oraz dzieci w wieku 3-18 lat, uzdrowiskowe leczenie sanatoryjne dorosłych oraz dzieci w wieku 3-18 lat, uzdrowiskowa rehabilitacja dla dorosłych w szpitalu lub sanatorium uzdrowiskowym oraz uzdrowiskowe leczenie ambulatoryjne dorosłych i dzieci (Rozporządzenie z 23 lipca 2013, 2015, poz. 2027).

Obowiązek finansowania przez ZUS świadczeń rehabilitacji leczniczej realizowanych w uzdrowiskach wynika z ustawy z dnia 13 października 1998r. o systemie ubezpieczeń społecznych. Świadczenia te należą do działań podejmowanych w ramach prewencji rentowej. Realizuje się je w odniesieniu do ubezpieczonych zagrożonych całkowitą lub częściową niezdolnością do pracy, osób uprawnionych do zasiłku chorobowego lub świadczenia rehabilitacyjnego po ustaniu tytułu do ubezpieczenia chorobowego lub wypadkowego, a także osób pobierających rentę okresową z tytułu niezdolności do pracy. W ramach wspomnianej wyżej prewencji rentowej ZUS może tworzyć i prowadzić własne ośrodki rehabilitacyjne, a także udzielać zamówień na usługi rehabilitacyjne w innych ośrodkach. Ponadto prowadzi we własnym zakresie badania i analizy przyczyn niezdolności do pracy oraz może zamawiać przeprowadzanie badań naukowych w tym obszarze przez inne podmioty (Ustawa z 13 października 1998, 2017, poz. 1778). Ze świadczeń rehabilitacji leczniczej finansowanych przez ZUS korzystać mogą ubezpieczeni oraz renciści. ZUS kieruje na rehabilitację w trybie stacjonarnym lub ambulatoryjnym. Świadczenia uzdrowiskowe występują jedynie w pierwszym z wymienionych trybów. Wyróżnia się w ramach nich 6 profili rehabilitacji - są to schorzenia narządu ruchu, układu krążenia, układu oddechowego, narządu głosu, a także choroby psychosomatyczne oraz stan po leczeniu nowotworu gruczołu piersiowego. W trybie ambulatoryjnym, obejmującym świadczenia udzielane w poradniach rehabilitacji leczniczej wyróżnia się profil obejmujący schorzenia układu ruchu oraz układu krążenia (Rozporządzenie z 12 października 2001, poz. 1457).

Obowiązek finansowania przez Kasę Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (dalej KRUS) świadczeń rehabilitacji leczniczej realizowanych w uzdrowiskach wynika z dnia 20 grudnia 1990 r. o ubezpieczeniu społecznym rolników. Świadczenia te należą do działań podejmowanych w ramach prewencji rentowej. Realizuje się je w odniesieniu do ubezpieczonych i osób uprawnionych do świadczeń z ubezpieczenia, wykazujących całkowitą niezdolność do pracy w gospodarstwie rolnym, ale rokującym jej odzyskanie w wyniku leczenia i rehabilitacji, albo zagrożonych całkowitą niezdolnością do pracy w gospodarstwie rolnym. W ramach wspomnianej wyżej prewencji rentowej KRUS prowadzi własne ośrodki rehabilitacyjne, a także prowadzi we własnym zakresie badania i analizy przyczyn niezdolności do pracy oraz może zamawiać przeprowadzanie badań naukowych w tym obszarze przez inne podmioty. Opisane wyżej działania finansowane są z wyodrębnionego w ramach gospodarki KRUS funduszu prewencji i rehabilitacji, będącego państwowym funduszem celowym. Fundusz ten tworzy się z odpisu od funduszu składkowego (fundusz zasadniczy w gospodarce finansowej KRUS), w wysokości do 6,5% planowanych wydatków z tego funduszu oraz dotacji z budżetu państwa (Ustawa z 20 grudnia 1990, 2017, poz. 2336).

KRUS finansuje świadczenia rehabilitacji leczniczej w uzdrowiskach osobom podlegającym społecznemu ubezpieczeniu rolników w pełnym zakresie lub niepełnym (jedynie ubezpieczenie wypadkowe, chorobowe lub macierzyńskie), osobom z ustalonym prawem do okresowej renty

rolniczej z tytułu niezdolności do pracy przy założeniu zachowania zdolności do samodzielnej egzystencji, a także dzieciom ww. osób oraz osób pobierających świadczenie rentowe (stała renta z tytułu niezdolności do pracy, renta rolnicza szkoleniowa, renta rodzinna) przy założeniu jednoczesnego podlegania ubezpieczeniu wypadkowemu, chorobowemu i macierzyńskiemu lub ubezpieczeniu emerytalno-rentowemu) (Rozporządzenie z 19 lipca 2013, poz. 860).

Wśród środków publicznych wydatkowanych na współfinansowanie świadczeń uzdrowiskowych znajdują się także środki pozostające w dyspozycji Państwowego Funduszu Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych (dalej PFRON). Środki te są przeznaczane na dofinansowanie turnusów rehabilitacyjnych w sanatoriach i zakładach uzdrowiskowych dla osób niepełnosprawnych oraz ich opiekunów. Podstawę prawną dla dofinansowania turnusów rehabilitacyjnych ze środków PFRON stanowi ustawa z dnia 27 sierpnia 1997 r. o rehabilitacji zawodowej i społecznej oraz zatrudnianiu osób niepełnosprawnych. Turnus rehabilitacyjny definiowany jest jako zorganizowana forma aktywnej rehabilitacji połączonej z elementami wypoczynku, której celem jest ogólna poprawa psychofizycznej sprawności oraz rozwijanie umiejętności społecznych uczestników, między innymi przez nawiązywanie i rozwijanie kontaktów społecznych, realizację i rozwijanie zainteresowań, a także przez udział w innych zajęciach przewidzianych programem turnusu. Turnusy tego typu zaliczane są do podstawowych form wspomagających rehabilitację zawodową i społeczną osób niepełnosprawnych (Ustawa z 27 sierpnia 1997, 2016, poz. 2046).

Skorzystanie z dofinansowania turnusu rehabilitacyjnego ze środków PFRON wymaga posiadania ważnego orzeczenia o jednym z trzech stopni niepełnosprawności, całkowitej/częściowej niezdolności do pracy, niezdolności do samodzielnej egzystencji lub orzeczenia o niepełnosprawności wydanym przez 16 rokiem życia (Rozporządzenie z 15 listopada 2007, 2007, poz. 1694). Ponadto podstawę dla ubiegania się o dofinansowanie turnusu rehabilitacyjnego przez osobę niepełnosprawną oraz jej opiekuna stanowi kryterium dochodowe, którego spełnienie ocenia się biorąc pod uwagę przeciętne miesięczne wynagrodzenie w gospodarce narodowej w poprzednim kwartale od pierwszego dnia następnego miesiąca po ogłoszeniu przez Prezesa GUS (Ustawa z 27 sierpnia 1997, 2016, poz. 2046).

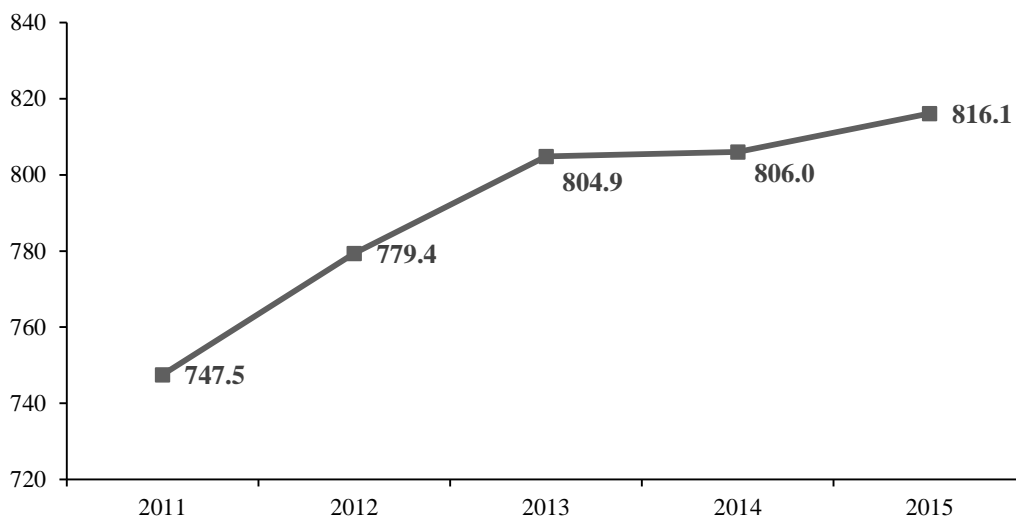
Głównym celem pracy była analiza rynku świadczeń uzdrowiskowych w Polsce finansowanych ze środków publicznych realizowanych w odniesieniu do kuracjuszy w latach 2011-2015.

2. Materiał i metody

W ramach pracy dokonano przeglądu i analizy obowiązujących aktów prawnych, dotyczących organizacji i finansowania świadczeń uzdrowiskowych w Polsce oraz danych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS). Ponadto przeprowadzono analizę porównawczą niepublikowanych danych finansowych, pozyskanych od poszczególnych publicznych płatników świadczeń uzdrowiskowych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), Kasy Ubezpieczenia Społecznego Rolników (KRUS) oraz Państwowego Funduszu Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych (PFRON). Część wyników przygotowano w oparciu o metodę statystyczną i porównawczą. W ramach pierwszej wymienionej zebrano i przeanalizowano wskazane w poprzednim akapicie dane statystyczne celem poznania prawidłowości w zakresie badanego obszaru. W ramach metody porównawczej z kolei dokonano porównania danych pochodzących z poszczególnych źródeł celem stwierdzenia ich tożsamości całkowitej lub częściowej. Przy opracowywaniu bazy danych i końcowych wyników posłużono się pakietem MS Office Excel.

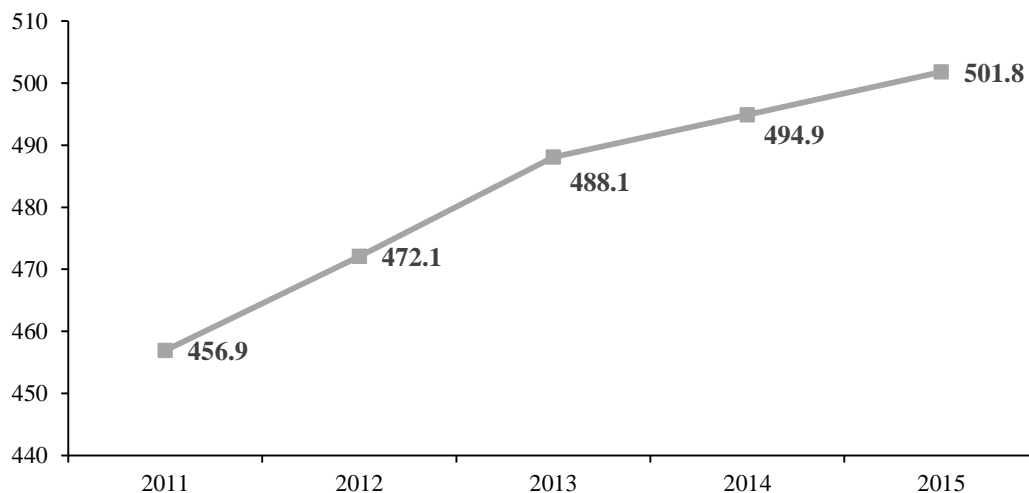
3. Wyniki

W latach 2011-2015 średnioroczna wysokość wydatków publicznych przeznaczonych na sfinansowanie świadczeń z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego wyniosła 790,8 mln zł. Łącznie na ten cel przeznaczono w ciągu analizowanych 5 lat kwotę ponad 3,9 mld zł. W okresie tym zaobserwowano wzrost ww. wydatków, co zostało zobrazowane za pomocą rysunku 1.



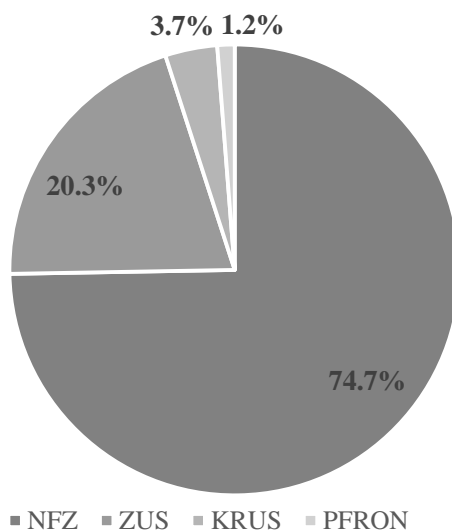
Rys. 1. Wydatki publiczne przeznaczone na sfinansowanie świadczeń z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego w latach 2011-2015 (w mln. zł.).

W latach objętych badaniem ze środków publicznych sfinansowano turnusy dla ponad 2,4 mln świadczeniobiorców (rocznie średnio 482,8 tys.). Dane zobrazowano na rysunku 2.

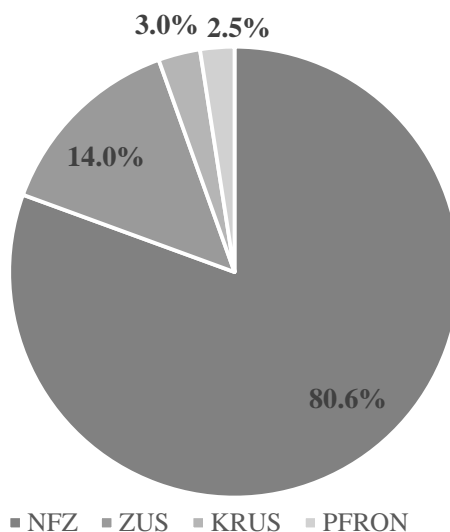


Rys. 2. Liczba świadczeniobiorców korzystających z turnusów uzdrowiskowych sfinansowanych ze środków publicznych w latach 2011-2015 (w tys.).

Spośród wszystkich publicznych płatników świadczeń z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego w analizowanym okresie najwyższy udział odnotowuje się każdego roku dla NFZ (średnio 74,7%). Po stronie ZUS udział w ponoszonych na lecznictwo uzdrowiskowe wydatkach kształtuje się na poziomie 20,3% średniorocznie, natomiast dla KRUS oraz PFRON jest to odpowiednio średnio 3,7% oraz 1,2%. Podobnie jak w przypadku udziału ponoszonych wydatków także biorąc pod uwagę liczbę pacjentów, dla których sfinansowano turnusy w okresie 2011-2015 NFZ plasuje się na pierwszym miejscu (80,6% ogółu). Turnusy dla kolejnych 14% świadczeniobiorców sfinansował ZUS, natomiast po stronie KRUS i PFRON było to odpowiednio średniorocznie 3% oraz 2,5%. Szczegóły przedstawiono za pomocą rysunku 3 i 4.



Rys. 3. Wydatki publiczne przeznaczone na sfinansowanie świadczeń z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego w latach 2011-2015 w podziale na poszczególnych płatników w ujęciu średniorocznym.



Rys. 4. Liczba świadczeniobiorców korzystających z turnusów uzdrowiskowych finansowanych ze środków publicznych w latach 2011-2015 w podziale na poszczególnych płatników w ujęciu średniorocznym.

W ramach finansowania świadczeń przez poszczególnych płatników publicznych istnieje możliwość korzystania z różnych rodzajów świadczeń uzdrowiskowych. W przypadku NFZ jest to 7 rodzajów świadczeń, PFRON dofinansowuje turnusy rehabilitacyjne w ramach 4 rodzajów świadczeń, natomiast ZUS oraz KRUS w ramach 2 rodzajów. Szczegóły przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Rodzaje świadczeń uzdrowiskowych finansowanych ze środków publicznych w podziale na poszczególnych płatników.

Grupa	Rodzaj świadczenia	NFZ	ZUS	KRUS	PFRON
Dorośli	Uzdrowiskowa rehabilitacja w sanatorium	X	X	X	X
	Uzdrowiskowa rehabilitacja w szpitalu	X	X	-	X
	Uzdrowiskowe leczenie szpitalne	X	-	-	-
	Uzdrowiskowe leczenie sanatoryjne	X	-	-	-
	Uzdrowiskowe leczenie ambulatoryjne	X	-	-	-
Dzieci	Uzdrowiskowa rehabilitacja w sanatorium	-	-	X	X
	Uzdrowiskowa rehabilitacja w szpitalu	-	-	-	X
	Uzdrowiskowe leczenie szpitalne	X	-	-	-
	Uzdrowiskowe leczenie sanatoryjne	X	-	-	-
	Uzdrowiskowe leczenie ambulatoryjne	X	-	-	-

4. Dyskusja i wnioski

Lecznictwo uzdrowiskowe do czasu wprowadzenia reformy ubezpieczeń zdrowotnych w 1999r., podobnie jak inne świadczenia opieki zdrowotnej, finansowane było z budżetu państwa. Środki wydatkowane wówczas w obrębie omawianego obszaru stanowiły 4,5% ogółu wydatków na ochronę zdrowia. Już w pierwszym roku wdrażania reformy udział ten spadł do 1,5-2,5% (różne wartości wskaźnika wystąpiły dla poszczególnych wojewódzkich Kas Chorych). W roku kolejnym (2001) odnotowano dalszy spadek – do poziomu 0,9-1%. Należy podkreślić, że w ciągu dwóch lat finansowanie świadczeń uzdrowiskowych zmniejszyło się ponad czterokrotnie, pomimo braku zmian w poziomie kosztów stałych utrzymywania działalności przez zakłady uzdrowiskowe. Ponadto na uwagę zasługuje fakt, iż przed reformą z 1999r., Minister Zdrowia przeznaczał środki nie tylko na finansowanie świadczeń kuracjom, ale też na cele inwestycyjne w przedsiębiorstwach uzdrowiskowych (Komisja Skarbu Państwa z 26 czerwca 2002).

Po przeprowadzonej reformie środków tych zabrakło nie tylko na nowe inwestycje, ale też na dokończenie tych rozpoczętych w poprzednich latach. Na trudną sytuację finansową przedsiębiorstw uzdrowiskowych wpływ miało także pominięcie tych podmiotów w programach restrukturyzacyjnych realizowanych w latach 1999-2002 oraz dodatkowe obciążenia finansowe (wzrost o ok. 300% stawki podatku od nieruchomości w 1999r., pojawienie się opłat za korzystanie ze środowiska w 2002r., zwiększenie opłat z tytułu eksploatacji zasobów leczniczych). Skutki reformy dla gospodarki uzdrowiskowej są najlepiej dostrzegalne w liczbach – w okresie 1998-1999 sprzedaż w cenach realnych spadła o 8,5% (1,85% w cenach bieżących), a rok 1999 został zamknięty ze stratą rzędu 2,9mln zł, podczas gdy rok wcześniej odnotowano zysk netto na poziomie 1,1mln. zł. (Wołowicz 2003). W konsekwencji od roku 2001 przedsiębiorstwa uzdrowiskowe aby utrzymać płynność finansową musiały radzić sobie we własnym zakresie, czego konsekwencją były m.in. restrukturyzacja zatrudnienia oraz rozszerzenie oferty usług. Drastyczny spadek wpływów za usługi lecznicze przyczynił się w dużej mierze do zaangażowania podmiotów realizujących świadczenia uzdrowiskowe w program wczesnej rehabilitacji przedrentowej w ramach współpracy z ZUS. Ponadto był to impuls do znacznego rozwoju działalności kierowanej do kuracjuszy prywatnych, nie korzystających z dofinansowania ze środków publicznych (Komisja Skarbu Państwa z 26 czerwca 2002).

Informacje o podniesieniu wydatków przeznaczanych na lecznictwo uzdrowiskowe pojawiają się w przypadku kadencji większości rządów od czasów reformy. Już w roku 2002 ówczesny Minister Zdrowia w swoich wypowiedziach wskazywał, że wartość udziału środków przeznaczanych na ten cel w ogóle wydatków osiągnie poziom 2% (Komisja Skarbu Państwa z 26 czerwca 2002). Analiza pozyskanych w ramach niniejszej pracy danych finansowych jednoznacznie wskazuje, że do dnia dzisiejszego wzrost taki nie został odnotowany (dla roku 2015 odnotowano

wartość na poziomie 0,9%). W związku z pozostającym na stałym niskim poziomie finansowaniem świadczeń lecznictwa uzdrowskiego przedsiębiorstwa uzdrowskie muszą poszukiwać innych możliwości rozwoju, w tym głównie pozwalających na realizację inwestycji. Wśród trzech pozostałych (poza NFZ) analizowanych płatników publicznych najważniejszym partnerem dla tych podmiotów pozostaje ZUS. Jak wskazała analiza danych wykonana na potrzeby niniejszej pracy, przedsiębiorstwa uzdrowskie otrzymują rocznie wpływy rządu 160 mln. zł z tytułu zapewnienia pobytu oraz usług uzdrowskich ubezpieczonym w tym zakładzie. Stanowi to jedną piątą przychodów pochodzących ze środków publicznych.

Na rok 2019 zapowiadane są przez obecnego Ministra Zdrowia zmiany systemowe w zakresie finansowania opieki zdrowotnej, w tym także lecznictwa uzdrowskiego. Obawy związane z zapowiadanymi reformami stały się w dużej mierze przyczyną powołania w Ministerstwie Zdrowia Podzespołu ds. uzdrowsk Trójstronnego Zespołu ds. Ochrony Zdrowia. Grupa ta powstała z inicjatywy Ogólnopolskiego Porozumienia Związków Zawodowych, a w jego skład oprócz związkowców weszli także przedstawiciele Departamentu Organizacji Ochrony Zdrowia oraz Departamentu Dialogu Społecznego – jednostek podległych Ministrowi Zdrowia. Wśród kwestii podejmowanych w bieżących roku znajdują się m.in. te dotyczące finansowania lecznictwa uzdrowskiego i rehabilitacji leczniczej w kontekście nadchodzących reform. Na pierwszym posiedzeniu uznano, iż należy gruntownie przeanalizować możliwy wpływ, jaki na lecznictwo uzdrowskie wywrzeć mogą zmiany związane z siecią szpitali, reformą podstawowej opieki zdrowotnej oraz planowaną likwidacją NFZ, a w konsekwencji budżetowym finansowaniem świadczeń. Podzespół ma także za zadanie omówienie i wypracowanie rekomendacji opierających się w dużej mierze na najnowszym raporcie z kontroli Najwyższej Izby Kontroli dotyczącym uzdrowsk (styczeń 2017).

Ponadto za istotną kwestię uznano lecznictwo uzdrowskie dzieci oraz możliwość włączenia tych działań w obszar polityki społecznej i rodzinnej. Wskazano przy tym liczne wady systemowe realizacji tego zakresu świadczeń, w tym m.in. trudną sytuację materialną rodzin składającą rodziców do rezygnacji z leczenia uzdrowskiego dziecka oraz pogarszającą się sytuację szkół działających w sanatoriach. Analiza wyników badań własnych wykazała, iż na świadczenia kierowane do dzieci przeznaczonych jest jedynie 7,7% ogółu wydatków ponoszonych przez NFZ na usługi uzdrowskie. Za kolejny ważny temat w odniesieniu do przyszłości uzdrowsk uznano ich rolę w polityce senioralnej państwa, wskazując przy tym, że jest to najtańsza forma leczenia sprzyjająca wydłużaniu aktywności zawodowej. Ponadto wśród kwestii wskazanych za istotne znalazło się wypracowanie rozwiązań systemowych w ograniczaniu i eliminowaniu barier w pełnym wykorzystaniu bazy uzdrowskiej oraz ocena dostępności pacjentów do świadczeń. Z analizy własnej wynika, iż obecny poziom finansowania wiąże się z dużym ryzykiem występowania ograniczeń w tym dostępie. Również w trakcie prac Podzespołu wskazano, że problemem pozostaje długi czas oczekiwania na świadczenia, a w dążeniach do jego rozwiązania należy pochylić się także nad kwestią wyceny świadczeń uzdrowskich oraz ich standardami. Celem zasadniczym rekomendacji, które zostaną wypracowane w ramach pracy Podzespołu, jest przeciwdziałanie marginalizacji lecznictwa uzdrowskiego w obliczu nadchodzącej reformy finansowania ochrony zdrowia (Trójstronny Zespół ds. Ochrony Zdrowia 2017).

5. Literatura

- Drobnik J, Malcewicz M, Józefowski P i in. (2011) Medycyna uzdrowska – współczesne lecznictwo uzdrowskie w Polsce, *Family Medicine & Primary Care Review*, 13, 1: 103–108.
- Informacje przedstawione na pierwszym posiedzeniu Podzespołu ds. uzdrowsk Trójstronnego Zespołu ds. Ochrony Zdrowia [www.opzz.org.pl; dostęp: 15.05.2017]
- Informacje przedstawione na posiedzeniu Sejmowej Komisji Skarbu Państwa w dniu 26 czerwca 2002 r., Biuletyn nr: 724/IV, Komisja Skarbu Państwa /nr 31/.
- Ponikowska I, Ferson D (2009) *Nowoczesna medycyna uzdrowska*. Warszawa: MEDI PRESS: s. 41–44.
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 15 listopada 2007r. w sprawie turnusów rehabilitacyjnych [Dz.U. 2007 nr 230 poz. 1694].

- Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 19 lipca 2013 r. w sprawie warunków i trybu kierowania przez Kasę Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego na rehabilitację leczniczą oraz udzielania zamówień na świadczenia i usługi rehabilitacyjne [Dz.U. 2013 poz. 860].
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lipca 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego [Dz.U. 2015 poz. 2027 z późn. zm.].
- Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 października 2001 r. w sprawie szczegółowych zasad i trybu kierowania przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych na rehabilitację leczniczą oraz udzielania zamówień na usługi rehabilitacyjne [Dz.U. 2001 nr 131 poz. 1457 z późn. zm.].
- Suhecka J, Jaworska R (2015) Finansowanie publiczne i realizacja świadczeń lecznictwa uzdrowiskowego w Polsce w latach 2003–2014, *Problemy Zarządzania*, vol. 13, nr 2 (53), t. 2: 216 – 230.
- Ustawa z dnia 13 października 1998 r. o systemie ubezpieczeń społecznych [Dz.U. 2017 poz. 1778 z późn. zm.].
- Ustawa z dnia 20 grudnia 1990 r. o ubezpieczeniu społecznym rolników [Dz.U. 2017 poz. 2336 z późn. zm.].
- Ustawa z dnia 27 sierpnia 1997 r. o rehabilitacji zawodowej i społecznej oraz zatrudnianiu osób niepełnosprawnych [U. z 2016 r. poz. 2046 z późn. zm.].
- Wołowicz T (2003) Bariery finansowe i legislacyjne rozwoju polskich gmin uzdrowiskowych w perspektywie integracji z Unią Europejską, *Studia Regionalne i Lokalne* Nr 3(13).

12. Żywnienie osób starszych a schorzenia wieku podeszłego

Nutrition of the elderly and diseases of old age

Mateusz Grajek⁽¹⁾, Dorota Szałabska⁽²⁾, Karolina Sobczyk⁽³⁾, Karolina Jędrzysek⁽⁴⁾, Sylwia Jaruga⁽⁵⁾

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

⁽²⁾Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Zakład Ekonomiki i Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁴⁾Zakład Medycyny Ratunkowej, Katedra Medycyny Ratunkowej i Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽⁵⁾Zakład Promocji Zdrowia, Katedra Dietetyki, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Mateusz Grajek: mgrajak@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: starzenie się, osoby starsze, żywnienie, żywność.

Streszczenie

Starzenie się organizmu stanowi jedną z naturalnych faz jego życia. W kontekście biologicznym starzenie się jest procesem stopniowego i nieodwracalnego zmniejszenia rezerw funkcjonalnych poszczególnych narządów oraz układów przy równoczesnym wykorzystywaniu mechanizmów kompensacyjnych, dzięki którym możliwe jest zachowanie homeostazy. Starzenie się jest procesem fizjologicznym, niemniej jednak zauważa się wyraźną zależność pomiędzy zaawansowaniem wieku a ryzykiem niesprawności funkcjonalnej organizmu. Zmiany wynikające z przebiegu procesu starzenia predysponują do występowania różnorodnych chorób oraz schorzeń tak somatycznych, jak i psychicznych. W badaniach naukowych podkreśla się, że konsekwencje zmian spowodowanych przez proces starzenia, stanowią podłoże tzw. Wielkich problemów geriatrycznych.

1. Wstęp

Starzenie się organizmu stanowi jedną z naturalnych faz jego życia. W kontekście biologicznym starzenie się jest procesem stopniowego i nieodwracalnego zmniejszenia rezerw funkcjonalnych poszczególnych narządów oraz układów przy równoczesnym wykorzystywaniu mechanizmów kompensacyjnych, dzięki którym możliwe jest zachowanie homeostazy (Zielińska-Wieczorkowska 2008).

Starzenie się jest procesem fizjologicznym, niemniej jednak zauważa się wyraźną zależność pomiędzy zaawansowaniem wieku a ryzykiem niesprawności funkcjonalnej organizmu. Badacze podkreślają również, że w warunkach stresu może dochodzić do zaburzenia homeostazy, a tym samym pojawienia się patologii. Charakterystycznym dla okresu starzenia się jest nakładanie się na siebie kolejnych chorób czy zespołów chorobowych. Oznacza to również, że częstość występowania wielochorobowości w tym czasie jest znacznie większa niż w pozostałych okresach życia (Robertson 2009).

Bardzo istotnym pojęciem jest starość, którą określa się stan będący efektem starzenia. Obecnie jest to najdłuższy życia człowieka. Z tego właśnie względu coraz większego znaczenia nabiera jakość życia osób starszych. Jakość ta wyznaczana jest w głównej mierze przez: stan zdrowia jednostki, jej sytuację psychospołeczną, sytuację ekonomiczno-socjalną, która uwzględnia również wartość otrzymywanych świadczeń czy wreszcie wartość otrzymywanych świadczeń opiekuńczo-leczniczych (Wieczorkowska-Tobis 2008).

Należy podkreślić, że starość nie jest autonomiczną częścią życia jednostki. Stanowi ona kontynuację poprzednich faz i swoiste odzwierciedlenie dotychczasowej egzystencji. Oznacza to, że stan zdrowia, styl życia czy podejmowanie we wcześniejszych okresach życia działań tak

prozdrowotnych, jak również antyzdrowotnych wpływa w znaczący sposób na to, w jaki sposób przebiega starzenie (Wieczorkowska-Tobis 2008).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy przyjąć, że proces starzenia w obrębie wszystkich komórek i narządów rozpoczyna się pomiędzy 30 a 40 rokiem życia człowieka. Od tej chwili proces ten powoli i nieuchronnie postępuje. Niemniej jednak istotniejszy, w określaniu zaawansowania procesu starości, niż wiek kalendarzowy danej osoby jest jej wiek biologiczny. Wynika to z faktu, że istnieje wiele rozbieżności pomiędzy wiekiem biologicznym, który określa wydolność funkcjonalną organizmu a wiekiem metrykalnym. Zwyczajowo przyjmuje się, że metrykalną dolną granicą procesu starzenia się jest wiek 60 lat. Ze względu na fakt ciągłego wydłużania się okresu starości specjaliści zaproponowali podział wieku starszego na trzy podokresy: wczesnej starości określany granicami wiekowymi 65-74 lata, późnej lub zaawansowanej starości określany granicami wiekowymi 75-89 lat oraz okres długowieczności, który rozpoczyna się po przekroczeniu przez jednostkę 90 roku życia (Cobb 2001).

Efektem procesu starzenia jest występowanie określonych, fizjologicznych zmian w sferze biologicznej jednostki. Zauważa się również zmiany w jej sferze psychicznej oraz sferze społecznej.

2. Omówienie zagadnienia i przegląd literatury

Proces starzenia się organizmu prowadzi do pojawiania się wielu fizjologicznych zmian narządowych. Zmiany te wpływają również na sposób żywienia tej grupy osób. Analizując piśmiennictwo dotyczące błędów żywieniowych popełnianych przez osoby starsze zauważyć można, że do najczęstszych z nich należy nadmierna podaż energii pochodzącej z tłuszczów, szczególnie tych pochodzenia zwierzęcego oraz nadmiernej podaży energii pochodzącej z cukrów, szczególnie cukrów prostych. Towarzyszy temu również zmniejszenie gęstości odżywczej diety. Oznacza to, że proporcje składników budulcowych oraz składników regulujących są zaniżone w stosunku do zawartości energetycznej. To z kolei może prowadzić do niedoborów witamin, składników mineralnych, a przy dłuższym narażeniu również na niedobory białka (Jarosz 2017).

Wśród innych, często występujących błędów żywieniowych osób starszych wymienia się nadmierne spożycie mięsa oraz jego przetworów przy równoczesnym zmniejszonym spożyciu warzyw oraz owoców. Taki sposób odżywiania osób po 65 roku życia zwiększa ryzyko zagrożenia osób starszych chorobami metabolicznymi, w szczególności otyłością, cukrzycą, miażdżycą oraz nadciśnieniem tętniczym, jak również utrudnia terapię (Turst 1995).

Istotnym problemem osób starszych rzutującym na sposób ich odżywiania się jest regularne, niejednokrotnie znaczącą przewyższające realne potrzeby zdrowotne, zażywanie leków wpływających tak na pracę przewodu pokarmowego jak również na przemiany metaboliczne składników odżywczych. Działanie takie wykazują między innymi leki moczopędne, leki przeciwszczepające, leki zobojętniające oraz antybiotyki. Prowadzi to często do wielolekowości, czyli politerapii u pacjentów w podeszłym wieku (Abellan 2008).

Pojawianie się zaburzeń odżywiania osób starszych może być także wynikiem niewłaściwie prowadzonych lub długotrwale stosowanych diet leczniczych. Samodzielna, niekonsultowana z lekarzem lub specjalistą zmiana sposobu żywienia może przynieść osobie ją stosującej więcej szkód niż pożytku (Blane 2003).

Negatywny wpływ na sposób żywienia osób starszych mają również używki stosowane przez te osoby, szczególnie palenie tytoniu oraz używanie dużych ilości alkoholu. Wpływają one na łaknienie zmniejszając lub zwiększając je i tym samym prowadząc do pojawiania się zaburzeń żywieniowych (Foster 2006).

Analizując czynniki wpływające na wadliwe odżywianie się osób starszych należy podkreślić znaczenie środków finansowych, jakimi dysponują osoby starsze. Bardzo często rezygnacja z życia zawodowego łączy się z obniżeniem dotychczasowego statusu społecznego oraz obniżeniem środków finansowych, jakimi osoba starsza może swobodnie dysponować. Bardzo często środki posiadane przez osoby starsze nie wystarczają na zaspokajanie ich podstawowych potrzeb, szczególnie, gdy powiązane jest to z koniecznością zakupu drogich środków leczniczych (Bowman 2007).

Wszystkie te czynniki mają bardzo duże znaczenie w pojawianiu się niedoborów żywieniowych - tak ilościowych jak również jakościowych oraz wynikających z nich schorzeń somatycznych. Dlatego też specjaliści opracowali potrzeby żywieniowe oraz zapotrzebowanie osób starszych na składniki odżywcze. Zalecenia te opierają się o dwa główne cele:

- pokrycie zapotrzebowania na energię oraz niezbędne składniki odżywcze przy równoczesnym nacisku na walory smakowe potraw,
- korygowanie wadliwych zwyczajów żywieniowych w sposób, który umożliwia ograniczanie ryzyka chorób metabolicznych oraz chorób degeneracyjnych jak również łagodzenie dolegliwości somatycznych, które występują u osób starszych.

Polskie normy żywieniowe stworzone z myślą o osobach po 65 roku życia opracowane zostały przez IŻŻ (Jarosz 2017).

W przypadku osób starszych dochodzi do zmniejszenia zapotrzebowania energetycznego. Wynika ono w głównej mierze ograniczeniem aktywności fizycznej oraz zmniejszeniem natężenia podstawowej przemiany materii uzależnionej od beztłuszczowej masy ciała (Blane 2003).

Istotne jest nie tylko dostarczenie właściwej ilości energii, ale również dobranie odpowiednich substratów energetycznych. Udział procentowy energii pochodzącej z poszczególnych substratów energetycznych w przypadku osób starszych jest adekwatny do udziału określonego dla osób dorosłych. Oznacza to, że 55,00-60,00% energii dostarczanej do organizmu osoby starszej powinno pochodzić z węglowodanów, kolejne 25,00-30,00% z tłuszczów natomiast pozostałe 12,00-15,00% z białek. Eksperti FAO i WHO oceniają, że zapotrzebowanie to wynosi około 0,75 g/kg m.c./dobę. Wartość taka jest zbliżona do wartości zalecanej dla osób w wieku średnim (Jarosz 2017).

Badania wskazują na określenie zapotrzebowania osób starszych na białko na poziomie 1,00 g/kg m.c./dobę. W przypadku mężczyzn dzienne zapotrzebowanie na białko szacuje się na poziomie 45,00-81,00 g/dobę, natomiast w przypadku kobiet dzienne zapotrzebowanie na białko szacuje się na poziomie 41,00-72,00 g/dobę (Jarosz 2017).

W przypadku zaleceń dotyczących dziennego spożycia tłuszczów w diecie bierze się pod uwagę dwa czynniki. Pierwszym z nich jest ogólne spożycie tłuszczu, które powinno mieścić się w granicach 25,00-30,00% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Drugim natomiast jest spożycie przez osoby starsze niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych. Zgodnie z zaleceniami dzienne spożycie nienasyconych kwasów tłuszczowych powinno stanowić około 4-8 dziennej podaży energetycznej. Wpływają one na zmniejszenie nadmiernej zawartości lipidów w surowicy krwi, ograniczają agregację płytek oraz ułatwiają przepływ krwi przez naczynia krwionośne. Jak podają polskie badania spożycie tłuszczów w populacji osób po 65 roku życia jest duże (30,00-40,00% dziennej podaży energetycznej). Dodatkowo zdecydowana większość dostarczanych do organizmu tłuszczów to te pochodzenia zwierzęcego (Jarosz 2017).

Węglowodany w diecie osób starszych powinny stanowić uzupełnienie podaży energetycznej. Zaleca się również spożywanie w głównej mierze polisacharydów przy równoczesnym ograniczeniu monosacharydów (do 10,00% dziennej podaży energetycznej). Węglowodany spożywane przez osoby starsze powinny być dobrane w taki sposób, aby zapewnić im właściwą podaż błonnika pokarmowego (20,00-25,00 g/dobę). Zbyt niskie spożycie błonnika przyczynia się, bowiem do występowania zaparć oraz rozwoju chorób układu krążenia i chorób nowotworowych (Bowman 2007).

Duże znaczenie ma również odpowiednia podaż witamin i składników mineralnych. Witaminy regulują procesy metaboliczne. Choć w przypadku osób starszych wiele procesów metabolicznych ulega spowolnieniu nie oznacza to jednak, że podaż witamin w tej grupie wiekowej traci na znaczeniu. Gorsze wchłanianie witamin z przewodu pokarmowego i częste stany chorobowe charakterystyczne dla osób starszych wymagają zwiększenia podaży witamin w codziennej diecie tych osób.

Analizując zapotrzebowanie osób starszych na witaminy szczególną uwagę należy zwrócić na podaż witaminy D. Zapotrzebowanie to związane jest z ograniczeniem czasu przebywania osób starszych na świeżym powietrzu, a tym samym zmniejszenia kontaktu osób starszych z promieniowaniem UV. Promieniowanie to jest niezbędne do syntezy witaminy D w skórze.

Dodatkowo z postępowaniem procesu starzenia się zmniejszeniu ulega reakcja hydroksylacji witaminy D w nerkach. Wszystkie te czynniki powodują, że dla osób starszych zaleca się zwiększenie podaży witaminy D do 15,00 µg w diecie tak w postaci produktów spożywczych wzbogacanych w witaminę D jak również jej suplementacji prowadzonej pod kontrolą lekarza, w celu zapobiegania ewentualnemu przedawkowaniu oraz hiperkalcemii (Bowman 2007).

Istotne jest również zwiększenie w diecie osób po 65 roku życia podaży witaminy E (w przypadku kobiet do 8,00 mg) oraz witamin z grupy B, szczególnie witaminy B₂ (do 1,10 mg w przypadku kobiet i 1,30 mg w przypadku mężczyzn) oraz B₁₂ (do 2,40 µg dziennie). Zalecenie to wynika w głównej mierze z gorszego wchłaniania tych witamin z przewodu pokarmowego. Wiele leków (leki przeciwpadaczkowe, leki hormonalne, kortykosteroidy, chemioterapeutyki oraz niektóre leki moczopędne) przyczynia się również do zmniejszenia wchłaniania witaminy B₆ (do 1,50 mg w przypadku kobiet i 1,70 mg w przypadku mężczyzn) oraz kwasu foliowego (do 400,00 µg dziennie). W związku z tym w przypadku osób starszych zaleca się, szczególnie w czasie terapii wymienionymi lekami, zwiększenie podaży wspomnianych witamin w diecie. Specjaliści zalecają również zwiększenie podaży witaminy A (w przypadku kobiet do 700,00 µg, a w przypadku mężczyzn 900,00 µg) oraz witaminy C (w przypadku kobiet do 75,00 mg, a w przypadku mężczyzn do 90,00 mg) (Jarosz 2008).

Metylokobalamina jest związkiem biorącym udział w powstawaniu kwasu tetrahydrofoliowego. Ten z kolei stanowi aktywną formę folianów. Dodatkowo przy jego współudziale możliwy jest właściwy przebieg procesu remetylacji homocysteiny do metioniny. Jest ona donorem grup metylowych w trakcie przebiegu metylacji białek centralnego układu nerwowego, które znajdują się w osłonkach mielinowych. Nie bez znaczenia jest także fakt, że charakteryzowana forma stanowi koenzym w przemianach kwasu foliowego do kwasu 5,10-metylenotetrahydrofoliowego. Kwas ten jest natomiast niezbędny w syntezie DNA oraz RNA. Nie mniej ważny jest udział tak metylokobalaminy jak i deoksyadenozylkobalaminy w procesie dojrzewania prekursorów krwinek czerwonych i białych. Równocześnie obie formy uczestniczą w syntezie hemoglobiny (Jarosz 2008).

Witamina B₁₂ występuje w dużej mierze w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego, szczególnie mięsie przeżuwaczy, drobiu, rybach, skorupiakach, mleku, podrobach, serach, jajach, warzywach poddanych procesowi fermentacji oraz niektórych algach. Dobowe zapotrzebowanie na witaminę B₁₂ dla zdrowych dorosłych osób wynosi około 2,00 µg. Analiza piśmiennictwa wskazuje jednak na istnienie istotnych różnic w wytycznych dotyczących zalecanych ilości witaminy B₁₂ pomiędzy poszczególnymi krajami. Choć zalecane dobowe spożycie witaminy B₁₂ jest dość niskie współcześnie coraz większa liczba osób boryka się z problemem zbyt niskiej jej podaży, co w konsekwencji prowadzić może do jej niedoboru w organizmie (Jarosz 2008).

Wśród najważniejszych przyczyn występowania niedoborów witaminy B₁₂ w organizmie wymienia się:

- niewłaściwą, źle zbilansowaną podaż witaminy B₁₂ w całodziennym pożywieniu, szczególnie przy występującym dużym zapotrzebowaniu na ten składnik diety,
- zaburzenia wchłaniania oraz wydalania witaminy B₁₂, które wynikają przede wszystkim z występujących u danej jednostki schorzeń,
- występowanie interakcji pomiędzy witaminą B₁₂ a lekami przyjmowanymi stale lub długotrwale przez jednostkę.

Trudności z właściwą realizacją zapotrzebowania na charakteryzowaną witaminę obserwowany jest przede wszystkim w populacji osób starszych. Wynika to w głównej mierze z występującego w tej grupie społecznej ogólnego niedożywienia ilościowego i/lub jakościowego. Nie bez znaczenia w charakteryzowanym kontekście są występujące częściej u osób starszych niż w pozostałych grupach społecznych, przewlekłe schorzenia, które nasilają istniejące o typowe dla fizjologicznego starzenia się organizmu zaburzenia trawienia i wchłaniania.

W przebiegu wielu schorzeń przewlekłych, szczególnie schorzeń przewodu pokarmowego, może dochodzić do ujawniania się stanów zapalnych błony śluzowej żołądka i jelit, prowadzących w konsekwencji do całkowitego jej zaniku (niedobór czynnika Castla). Niejednokrotnie dochodzi również do obniżenia kwasowości soku żołądkowego ograniczającego możliwość wchłaniania

witaminy B₁₂ z pokarmów dostarczanych do organizmu. Niedobory kobalaminy mogą nasilić się także w zaburzeniach wydzielniczych trzustki, w celiakii, chorobie Leśniewskiego-Crohna czy chorobach zapalnych jelit, w tym w przebiegu tasiemczyc. Są one także charakterystyczne przy przewlekłym stosowaniu niektórych leków doustnych, szczególnie: antagonistów receptora histaminowego H-2, leków stosowanych w chorobach zapalnych jelit, inhibitorów pompy protonowej, kwasu acetylosalicylowego, kwasu p-aminosalicylowego, antybiotyków, kolchicyny, tlenku azotu oraz metforminy (Jarosz 2008).

Jednym z głównych objawów niedoboru charakteryzowanej witaminy w przypadku osób dorosłych są zaburzenia w procesie krwiotwórczym, szczególnie w zakresie niedostatecznej produkcji czerwonych krwinek. Zbyt niska podaż witaminy B₁₂ może być również powiązana z nieprawidłowym wchłanianiem tej witaminy w jelitach, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju niedokrwistości z niedoboru (Jarosz 2008). Rozwój tego rodzaju niedokrwistości może stanowić także konsekwencje schorzeń jelita krętego. Ponadto stan ten jest charakterystyczny dla okresu po resekcji oraz w sytuacji braku transportowego białka osocza. Istotną sytuacją, w której dochodzi do nadmiernego wykorzystania witaminy B₁₂ dostarczanej do organizmu, a tym samym rozwinięcia jej niedoboru jest przerost mikroflory jelitowej zużywającej tą właśnie witaminę (Horwath 2007).

Niedobór witaminy B₁₂, poza wspomnianym powyżej zahamowaniem procesu krwiotworzenia, może doprowadzić również do rozwoju ciężkich schorzeń neurologicznych przebiegających z porażeniem kończyn. Zbyt niska podaż witaminy w diecie lub niewłaściwe jej wchłanianie jelitowe mogą doprowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia także schorzeń układu nerwowego jak: zapalenie wielonerwowe, ataksja czy letarg (Horwath 2007). Może on powodować przedwczesną śmierć komórek organizmu. W dotychczasowych badaniach wykazano także, że kobalamina odgrywa istotną rolę w etiologii stwardnienia rozsianego, miażdżycy tętnic wieńcowych oraz chorób mięśnia sercowego (Jarosz 2008).

W przypadku składników mineralnych zalecenia dotyczące wielkości ich spożycia przez osoby starsze są zbliżone do zaleceń dla osób w wieku średnim. Najważniejszym wyjątkiem w tym przypadku jest podaż żelaza u kobiet po 65 roku życia. Zapotrzebowanie na ten pierwiastek po okresie przekwitania maleje w znaczący sposób. Dlatego też zaleca się zmniejszenie spożycia żelaza przez starsze kobiety (do 10,00 mg/ dobę). Dzielne spożycie wapnia przez osoby starsze powinno oscylować

w okolicach 1300,00 mg, a magnezu 320,00 mg/ dobę w przypadku kobiet i 420,00 mg/dobę w przypadku mężczyzn. Podaż jodu w diecie osób starszych powinna wynosić 150,00 µg/dobę, potasu 4700,00 mg/dobę, a cynku 8,00 mg/dobę w przypadku kobiet i 11,00 mg/g w przypadku mężczyzn. Ze względu na bardzo duże spożycie soli w populacji polskiej oraz szkodliwe działanie nadmiaru sodu w diecie osób starszych zaleca się restrykcyjną kontrolę podaży sodu w diecie. W przypadku osób pomiędzy 65 a 75 rokiem życia podaż ta nie powinna przekraczać 1300,00 mg/dobę, natomiast w przypadku osób po 75 roku życia podaż ta nie powinna przekraczać 1200,00 mg/dobę (Jarosz 2008).

W diecie osób starszych niezwykle istotna jest również odpowiednia podaż płynów oraz właściwa i restrykcyjna kontrola ich spożycia. Wynika to z faktu, że osoby starsze znacznie słabiej niż osoby w średnim wieku, odczuwają pragnienie. Dodatkowo często doświadczających chorób nerek oraz układu moczowego obawiają się nadmiernego ich spożycia. Niemniej jednak zbyt mała ilość płynów w diecie może przyczyniać się do zaburzeń w pracy układu nerwowego, zaburzeń regulacji cieplnej organizmu oraz ograniczenia wydalania produktów przemiany materii (zapatę). Dlatego też osoby po 65 roku życia powinny codziennie spożywać około dwóch litrów wody dziennie, szczególnie wody mineralnej, soków owocowych, soków warzywnych, słabej herbaty oraz słabej kawy (Horwath 2007).

Ogólne zasady żywienia osób starszych muszą uwzględniać specyficzne potrzeby tej grupy wiekowej oraz jej warunki zdrowotne. W tym przypadku należy pamiętać, że zmiany zarówno w sposobie żywienia jak też w przypadku ich przyzwyczajają zdrowotnych muszą być wprowadzane stopniowo. Wynika to z faktu, że po wielu latach określonego sposobu żywienia organizm osób starszych dostosowuje się do niego, nawet, jeśli sposób żywienia osób starszych zawiera wiele

błędów żywieniowych. Dodatkowo wraz z wiekiem maleje naturalna zdolność organizmów osób starszych do adaptacji do innego systemu żywienia.

Zgodnie z założeniami ogólne zasady prawidłowego żywienia osób starszych przewidują (Jarosz 2010):

- urozmaicenie sposobu żywienia poprzez spożywanie produktów z różnych grup produktów, szczególnie mleka i przetworów mlecznych, chudych produktów mięsnych, drobiu, ryb oraz przetworów zbożowych z pełnego ziarna,
- ograniczenie w diecie produktów bogatych w węglowodany proste oraz tłuszcze zwierzęce, szczególnie słodczy, wyrobów cukierniczych, masła,
- ograniczenie lub całkowite wyeliminowanie z diety potraw i produktów ciężko strawnych, szczególnie bigosu, grzybów, potraw smażonych,
- wzbogacenie diety w warzywa oraz owoce, szczególnie podawane na surowo,
- ograniczenie spożycia soli oraz ostrych przypraw, które mogą być zastąpione przyprawami ziołowymi,
- regularne spożywanie, niewielkich objętościowo posiłków dziennie (4-5 posiłków w regularnych odstępach czasu),
- unikanie przejadania prowadzącego do nadwagi i otyłości,
- zwiększenie podaży płynów do dwóch litrów dziennie,
- ograniczenie lub całkowite wyeliminowanie alkoholu z diety,

3. Podsumowanie

Przedstawione zalecenia mają bardzo uniwersalny charakter. Mogą być one różnorodnie modyfikowane i zmieniane w miarę potrzeb oraz schorzeń osób dorosłych. W przypadku tej grupy wiekowej warta polecenia jest coraz bardziej rozpowszechniana żywność funkcjonalna. Mianem żywności funkcjonalnej określa się produkty spożywcze o specjalnie zaprojektowanym składzie, które mają korzystne działanie na zdrowie spożywającego je człowieka. Wśród produktów należących do żywności funkcjonalnej zalicza się soki oraz napoje o zmniejszonej zawartości cukru, bez środków konserwujących czy jogurty zawierające żywe kultury bakterii. Do produktów określanych mianem żywności funkcjonalnej zalicza się również zbożowe płatki śniadaniowe (wzbogacane w witaminy, składniki mineralne i błonnik), mąkę, margarynę, niektóre przetwory mleczne oraz sól (wzbogacaną w jod). Żywność wygodna stanowi bardzo dobrą alternatywę dla suplementów diety, gdyż jest naturalna, a zawarte w niej witaminy i składniki mineralne lepiej wchłaniają się z przewodu pokarmowego niż suplementy diety.

4. Literatura

- Abellan Y (2008) The LANA task force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr.* 12: 29-37.
- Blane D (2003) Background influences on dietary choice in early old age. *J Royal Soc.* 123: 204-209.
- Bowman S (2007) Low economic status is associated with suboptimal intakes of nutritious foods by adults in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Nutr Res.* 27: 515-23.
- Cobb F (2001) Aging: Can the effects be prevented? *Champaign* 21: 245-256.
- Foster R (2006) Alcohol consumption in the new millennium: weighing up the risks and benefits for our health: a British Nutrition Foundation briefing paper. *Nutr Bullet.* 31: 286-331.
- Horwath C (2007) *Nutrition and ageing.* Oxford University Press, New York.
- Jarosz M (2008) *Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych,* PZWŁ, Warszawa.
- Jarosz M (2010) *Praktyczny podręcznik dietetyki.* IZZ, Warszawa.
- Jarosz M.: *Normy żywienia dla populacji Polski.* IZZ, Warszawa 2017.
- Robertson R (2009) Zmniejszenie masy ciała u osoby starszej. *Czelej* 9: 131-145.

Trust C (1995) Eating well for old people: practical and nutritional guidelines for food in residential and nursing homes and for community meals. Report of an expert working group, London.

Wieczorowska-Tobis K (2008) Zmiany narządowe w procesie starzenia. Med Wew. 118: 63-69.

Zielińska-Więczkowska H (2008) Starość jako wyzwanie. Gerontol Pol 16: 131-136.

13. Działanie olejków eterycznych: neroli, bergamotki, lawendy i rumianku rzymskiego w odpowiedzi na stres

The antistressactivity of essentialoils: nerola, bergamot, lavender and romanchamomile

Jadwiga Lula

Instytut Nauk o Rodzinie, Wydział Teologiczny Uniwersytetu Opolskiego
Opiekun naukowy: Stanisław Rabiej

Słowa klucze: aromoterapia, relaks, napięcie psychiczne.

Streszczenie

Artykuł będzie poświęcony działaniu wybranych olejków eterycznych: neroli, bergamotki, lawendy i rumianku rzymskiego zastosowanych do eliminowania stresu. Celem jest również przedstawienie podstawowych pojęć takich jak: aromaterapia, stres, relaks. Zamierzeniem artykułu jest sprawdzenie znaczenia stosowanych w aromaterapii określonych olejków eterycznych wprowadzanych do organizmu poprzez skórę i drogi oddechowe. Przedstawienie wpływu na samopoczucie psychiczne i fizyczne oraz zrelaksowanie. Olejki aromatyczne są podstawą aromaterapii, która jest naturalną metodą łagodzenia wielu dolegliwości psychicznych i fizycznych a jej celem jest przywrócenie równowagi ciała i umysłu wpływając pozytywnie na likwidację objawów stresu (1998 Brud, Konopacka-Brud).

1. Wstęp

Warunki współczesnego życia, pośpiech, stresy powodują w organizmie człowieka dużo napięć psychicznych i emocjonalnych. Przyczynia się do nich wielogodzinne siedzenie, nieprawidłowe odżywianie, nieregularny tryb życia, brak ruchu i ćwiczeń fizycznych, używki i zanieczyszczenie środowiska.

Słowo aromaterapia składa się z dwóch słów z języka greckiego: „aroma” oznacza korzenny i słowo „terapia” - leczenie. Nazwa polska w dosłownym tłumaczeniu z języka angielskiego „aromatherapy” znaczy „leczenie zapachem”(Maxwell-Hudson 6). Twórcą określenia „aromatoterapia” był chemik francuski Rene Gattefosse, który zajmował się badaniem olejków eterycznych jako potencjalnych składników kosmetycznych. Badania nad skutecznością olejków eterycznych rozpoczął po wypadku, jakiemu uległ w laboratorium. Poważnie wówczas oparzył sobie rękę i odruchowo włożył ją do naczynia z cieczą stojącą obok. Tą zbawienną cieczą w szybkim gojeniu się bez pojawienia się blizn, okazał się olejek lawendowy. To wydarzenie uzmysłowiło Gattefosse, jak duża siła tkwi w olejkach eterycznych. W roku 1928 wydał książkę pod tytułem *Aromatoterapia* (1993Dawis).

2. Opis zagadnienia

Francuski lekarz Jean Valnet zainteresował się gojącymi i antyseptycznymi właściwościami olejków eterycznych i z braku środków dezynfekcyjnych stosował olejek lawendowy do opatrywania rannych żołnierzy. Swoje spostrzeżenia i badania opisał w książce *Aromaterapia* (1993Dawis)

Aromaterapia dąży do odwrócenia lub przynajmniej zahamowania skutków stresu. Poprzez działania terapeutyczne aromatów na poszczególne układy wewnętrzne. Można zrównoważyć system nerwowy poprzez uspokojenie emocji i napięć i doprowadzić organizm do odprężenia.

Olejki eteryczne dostają się do organizmu różnymi drogami: przez drogi oddechowe, poprzez skórę i są absorbowane do krwiobiegu. Nie odkładają się w organizmie, są wydalane z potem, kałem i każdym oddechem. W zdrowym organizmie pozostają od 3 do 6 godzin.

Stres – (ang. stress) stan organizmu wywołany przez pobudzenie go nieobojętnymi bodźcami (stresorami). Bodźcem może być zarówno zaatakowany organizm przez bakterie, jak i silne przeżycie psychiczne. Stres to stan psychiczny obciążający organizm spowodowany uniemożliwieniem przez czynniki zewnętrzne zaspokojenia potrzeb lub realizacji zamierzonego działania. Z reguły przebiega

z uczuciem zagrożenia własnej wartości. Długotrwały stres może wywołać głębokie zaburzenia psychiczne, doprowadzić do chorób psychosomatycznych (2001Encyklopedia Powszechna)

Stres towarzyszy człowiekowi już od dzieciństwa. Życie w ciągłym stresie staje się normą. Szybkie tempo życia, cywilizacja przemysłowa, duża gęstość zaludnienia, rywalizacja i towarzyszący temu ciągły stres osłabiają układ immunologiczny co skutkuje powstawaniu wielu chorób autoagresji.

Stres może być krótko lub długotrwały. Ważne jest, by nie lekceważyć objawów związanych ze stresem, gdyż mogą one wyrządzić wiele szkód w organizmie. Nieleczony stres prowadzi do poważniejszych schorzeń, obciąża układ nerwowy i powoduje dolegliwości somatyczne. Dlatego tak ważna jest leczenie oraz terapia stresu (<https://onkolmed.pl/stres-objawy-wplyw-na-ludzki-organizm-i-leczenie19.12.2018>)

Relaks to odprężenie psychiczne i fizyczne, krótki odpoczynek polegający na przybraniu odpowiedniej pozycji, rozluźnieniu mięśni i zmniejszeniu do minimum aktywności myślowej. Natomiast relaksacja to zmniejszanie się napięcia w ciele fizycznym i rozluźnienie napięcia, zwiotczenie tkanek spowodowane brakiem działania bodźca wywołującego w nich napięcia (1993 Tokarski)

Relaks jest odświeżeniem ciała i umysłu. Pozwala na uwolnienie napięcia i powrót do równowagi. Jest niezbędny zwłaszcza w czasach, kiedy żyjemy szybko i aktywnie. Relaks poprawia nasze samopoczucie. Wystarczy ciepła kąpiel z zastosowaniem olejków eterycznych i nasze samopoczucie się poprawia. Korzystnie wpływa na zmniejszenie lęku, napięcia nerwowego, ma działanie uspokajające i łagodzi depresję oraz bezsenność.

3. Przegląd literatury

Dziedziny i podstawowe zasady aromaterapii

Podstawową zasadą aromaterapii jest kompleksowe podejście do pacjenta. Zawsze należy mieć na uwadze fakt, iż biologicznie aktywne substancje aromatów działają na człowieka poprzez jego psychikę. Aromaterapia cieszy się dużym zainteresowaniem. Korzysta z sił natury ukrytych w naturalnych roślinnych olejkach eterycznych. Jest idealnie czystą, w pełni naturalną metodą łagodzenia lub usuwania różnych dolegliwości natury psychosomatycznej. Wszystkie formy zabiegów - masaż, kąpiel, inhalacje - polegają na wprowadzeniu do organizmu człowieka wysokiej jakości, czystych, nie przetworzonych roślinnych olejków, bez udziału chemicznych nośników czy dodatków. Olejki eteryczne uzyskuje się z owoców, liści, igieł, nasion, żywic, kwiatów, korzeni, drewna, kory i łodyg roślin aromaterapeutycznych rosnących na całym świecie.

Liczbę roślin olejkogennych szacuje się na około 2000. Niektóre z nich dostarczają więcej niż jednego olejku, np. pomarańcza zawiera jeden olejek w skórce owoców, drugi w liściach, a trzeci w kwiatach. Właściwości, termin przydatności oraz cena zależą od metody ich pozyskiwania. Olejki pozyskuje się na różne sposoby: destylacja wodna, ekstrakcja rozpuszczalnikami organicznymi, tłoczenie na zimno (wyciskanie), enfleurage czyli rozcieranie płatków lub liści oraz proces filtracji.

Olejki eteryczne wprowadzane drogą poprzez skórę a konkretnie poprzez masaż stosuje się razem z olejem bazowym (np. jojoba, olej z pestek winogron). W nim rozprowadza się wybraną mieszaninę olejków lub jeden olejek, a następnie nanosi na skórę.

Podział aromaterapii

Jane Dye w książce „Aromaterapia” dokonała następującego podziału na:

Aromaterapię kliniczną - praktykowaną we Francji przez przedstawicieli oficjalnej medycyny. Lekarze przepisują olejki eteryczne do użytku wewnętrznego, na wiele rodzajów infekcji i chorób.

Aromaterapię estetyczną - zazwyczaj stosowaną jako terapia wspierająca w pielęgnowaniu urody i w technikach relaksacyjnych. Gotowe mieszanki olejków służą poprawie samopoczucia. Najczęściej stosowana jest w salonach kosmetycznych.

Aromaterapię holistyczną - praktykowaną przez profesjonalnych aromaterapeutów. Jest ona samodzielnym procesem leczenia. Terapia ta stosowana jest równolegle ze zmianą stylu życia

i sposobu odżywiania się. Wymaga pełnej diagnozy stanu zdrowia osoby poddanej leczeniu (2000 Dye).

Ogólne działanie olejków eterycznych

Stosowanie olejków eterycznych jak napisali w swojej książce „Pachnąca apteka – Tajemnice aromaterapii” Brud i Konopacka-Brud: „przywrócić współczesnemu człowiekowi taką równowagę sił wewnętrznych, jaką naszym przodkom dawało współzycie z przyrodą”. Aromaterapia normuje stan psychiczny pacjenta, usprawnia obieg krwi i przepływ płynów limfatycznych, równoważy procesy przebiegające w organizmie, a tym samym zwiększa jego odporność i siłę do zwalczania niekorzystnych czynników zewnętrznych.

Stresogenne czynniki zewnętrzne powodują napięcie w mięśniach i tkankach, hamowanie krążenia i w efekcie, gromadzenie toksyn, a tym samym złą gospodarkę płynami, otyłość, przedwczesne starzenie się skóry itd., a w konsekwencji pojawienie się rozmaitych schorzeń i dolegliwości, których przyczyn często nie daje się odnaleźć. Napięcia emocjonalne i psychiczne mogą doprowadzić do poważnych zaburzeń krążenia (nadciśnienie), zakłóceń w pracy serca, alergii, astmy, schorzeń układu pokarmowego (np. wrzody), chorób skóry, a także poważnych zaburzeń psychicznych. Rozpoznawanie i opanowanie tego całego łańcucha skutków i przyczyn jest jednym z podstawowych zadań aromaterapii.

Choć w swoich pierwszych, współczesnych formach aromaterapia pojawiła się jako zastępstwo medycyny klasycznej, a olejek lawendowy zastąpił środki dezynfekcyjne, to w dzisiejszych czasach aromaterapia jest przede wszystkim metodą profilaktyczną, pomocniczą, uzupełniającą, sposobem na utrzymanie dobrej kondycji psychicznej i fizycznej, łagodzenia codziennych dolegliwości życia.

Wybrane olejki o działaniu relaksacyjnym

Patricia Davis w swojej książce „Aromaterapia od A do Z” scharakteryzowała właściwości i zastosowania wybranych przez nas olejków eterycznych z bergamotki, neroli i rumianku rzymskiego wykazując u nich wszystkich właściwości przeciwstresowe (1993 Davis).

Bergamotka

Olejek bergamotowy (Citrusbergamia) – nazwa bergamota lub bergamotka pochodzi od włoskiego miasta Bergamo. Wyciskany ze skórek owoców bergamotki (rodzaju pomarańczy). Owoce bergamotki należą do najdelikatniejszych ze wszystkich cytrusowych, mają świeży orzeźwiający zapach (1998 Brud, Konopacka-Brud). Najlepsze uprawy bergamoty są we Włoszech i Afryce. Olejek ten jest przeciwwzpalny, przeciwstresowy. Łagodzi: napięcia nerwowe, stesy, depresje, stany lękowe, apatię, stany zapalne skóry, liszaje, opryszczki, wrzody, przetłuszczenie, trądzik, łojotok, rany i skaleczenia, zły zapach skóry, stany zapalne pochwy i zewnętrznych organów płciowych, stany zapalne gardła, zły zapach z ust, bronchit (w mieszance z olejkiem cytrynowym).

Bergamotka i jej właściwości relaksacyjne

Olejek bergamotowy jest według autorki najcenniejszym środkiem jakim dysponuje aromaterapia jeśli chodzi o rozwiązanie problemów psychoemocjonalnych. W przypadku napięć, stanów lękowych czy depresji olejku bergamotowego powinno używać się w formie masażu. Patricia Davis powołuje się na Doktora Jeana Valent, który leczył utratę apetytu tym olejkiem ze względu na działanie antydepresyjne (1993 Davis). Może być on skutecznym środkiem przeciwko jadłowstrętowi psychicznemu. Autorka wspomina również słowa Roberta Tisseranda, który określił go jako „podnoszący na duchu” (1993 Davis).

Marie - Claire Lapare w książce „Aromaterapia – olejki eteryczne do pielęgnacji skóry” również wspomina o relaksacyjnym działaniu łagodzącym stany napięcia (2005 Lapare) .

O działaniu relaksacyjnym w swojej książce wspominają również Brud i Konopacka-Brud w „Tajemnicach aromaterapii – pachnąca apteka” - łagodzi napięcia nerwowe, stesy, emocje, stany depresji i melancholii. Jest stosowany do nadawania aromatu herbacie Earl Grey (1998 Brud, Konopacka-Brud).

Clare Maxwell-Hudson opisuje, że bergamotka jest ceniona przez właściwości uspokajające i przeciwdepresyjne. Tak jak większość olejków cytrusowych bergamotka podnosi nastrój i wyprowadza ze stanów depresyjnych. Relaksujący masaż twarzy i pleców z zastosowaniem tego olejku rozprasza obawy, zmniejsza żal i smutek (Hudson 22).

Joanna Dylewska-Grzelakowska „Kosmetyka stosowana” wspomina o właściwościach w leczeniu stanów depresyjnych i lękowych (1999 Dylewska-Grzelakowska).

O bergamotce nie zapomnieli również Ryszard Glinka i Józef Góra opisując jej zastosowanie w swojej książce „Związki naturalne w kosmetyce”. Olejek ten łagodzi emocje, napięcie nerwowe i depresję (2000 Glinka, Góra).

Kwiat pomarańczy gorzkiej - neroli

Olejek neroli (bigarade) (Citrus bigaradiaRisso). Otrzymywany z kwiatów drzewa pomarańczy gorzkiej, jeden z trzech olejków pomarańczowych, zupełnie różny od pozostałych, o wyjątkowo pięknym kwiatowym zapachu. Nazwa olejku pochodzi od miejscowości Nerona we Włoszech. Nadaje wspaniałą kwiatową nutę wszystkim mieszankom. Znany i stosowany już w starożytnej Grecji i Rzymie do odświeżania, dezynfekcji powietrza i tworzenia miłego nastroju. Drzewa pomarańczy gorzkiej rosną dziko i uprawiane są na wyspie Haiti(1998 Brud, Konopacka-Brud). Kwiaty zbiera się w momencie kiedy zaczynają się otwierać i natychmiast destyluje z parą wodną. Olejek przeciwdepresyjny, przeciwłękowy. Odmładza skórę. Łagodzi: depresję, stany lękowe, histerię, napięcia nerwowe, problemy menopauzy, szok, panikę, bezsenność, palpacje, chroniczne obstrukcje, dermatozy, przesuszenie skóry, pękające naczynia, starzenie się skóry, zmarszczki.

Neroli i jej właściwości relaksacyjne

Davis pisze o działaniu antydepresyjnym, uspokajającym. Autorka uważa, że najważniejszym zadaniem neroli jest likwidowanie stresów, napięć psychicznych leczenie długotrwałych i poważnych stanów lękowych. Jest przydatny w opanowaniu szoku i hysterii. Skuteczny na bezsenność wynikającą z lęku(1993 Dawis).

Uważa, że jest najlepszym środkiem antydepresyjnym wprowadza w lekki stan euforii. Olejek z neroli może być stosowany w przypadku szoku emocjonalnego, depresji i niepokoju. Działa uspokajająco i relaksująco. Łagodzi lęki, stany histeryczne, napięcia nerwowego, bezsenność. Stosuje się go podczas muzykoterapii i innych psychoterapii. Nadaje się dla osób wrażliwych (2005Lapare).

O uspokajającym działaniu neroli nie zapomnieli również Brud i Konopacka-Brud. Ma działanie tonizująco-uspokajające przy wszelkiego rodzaju napięciach nerwowych oraz zaburzeniach pracy serca. Stosuje się go przy wszelkich schorzeniach na tle nerwowym (1998Brud i Konopacka-Brud).

Maxwell-Hudson uważa go za szczególnie skuteczny w leczeniu hysterii i bezsenności(Hudson 21).

Dylewska- Grzelakowska pisze o działaniu antydepresyjnym, łagodnie uspokajającym, zastosowaniu w napięciach psychicznych i w leczeniu długotrwałych stanów lękowych. Skutecznie działa w przypadku bezsenności wynikającej z lęku, wówczas zaleca się kąpiel z olejkiem przed snem(1999 Dylewska–Grzelakowska).

Książka „Związki naturalne w kosmetyce” Ryszard Glinka i Józef Góra wskazuje na działanie tonizująco – uspokajające. Łagodzi depresję, stany lękowe, napięcia nerwowe – zaburzenia pracy serca (2000 Glinka, Góra).

Lawenda

Nazwa lawenda pochodzi od łacińskiego słowa lavare – myć się. A to dlatego, że Rzymianie stosowali ją jako dodatek do kąpieli (1995Maxwell-Hudson). W medycynie stosuje się kilka odmian uprawianej lawendy: najpopularniejsza lawenda (*Lawandula Oficialis*) jest najważniejszą pod względem leczniczym. Roślina ta pochodzi z basenu Morza Śródziemnego. Kwitnie w całej Europie odkąd Rzymianie ją rozpowszechnili. Roślinie tej najbardziej jakościowo służy klimat śródziemnomorski na wysokościach od 700 1400 n.p.m. (1993 Dawis).

Najlepsze gatunki pochodzą z Prowansji i Bułgarii. (1998 Brud, Konopacka-Brud). Olejek lawendowy posiada szeroki zakres właściwości: przeciwbólowe, bakteriobójcze, antyseptyczne, antydepresyjne, oczyszczające, uspakajające, owadobójcze (Davis, 195, 1993). Właściwości olejku lawendowego czynią z niego doskonały lek przeciwko przeziębieniom, kaszlowi, katarom, zapaleniu zatok również przeciw grypie (1993 Dawis).

Inhalacje parowe są najlepszą metodą. Olejek wmasowany w skronie przynosi ulgę przy różnego rodzaju bólach głowy (jeśli to nie poskutkuje to należy wykonać zimny kompres z lawendą na czoło lub kark) (1993 Dawis). Olejek lawendowy służy również do usuwania bólu mięśni bez względu na przyczyny ich powstania. Przyspiesza gojenie ran, oparzeń podrażnień skóry, łagodzi skutki poparzenia słonecznego, jest skuteczny przy trądziku, egzemach, stanach zapalnych skóry, dermatyzy, łupieżu, wypadaniu włosów, wszawicy (1998 Brud, Konopacka-Brud).

Lawenda i jej właściwości relaksacyjne

Olejek lawendowy działa uspokajająco i tonizująco na mięsień serca dzięki czemu leczy palpacje, obniża ciśnienie krwi. Odnosi pozytywne działanie przy równoważeniu emocji, depresji, hysterii, depresji maniakalnej lub gwałtownych zmianach nastrojów. Kąpiele lawendowe przed snem skutecznie likwidują bezsenność bez względu na pochodzenie tej dolegliwości (stres psychiczny, stany lękowe, rozkojarzony rozbiegany umysł) (1993 Dawis). Brud i Konopacka-Brud w pozycji *Tajemnica aromaterapii. Pachnąca apteka* piszą, że olejek lawendowy ma właściwości uspokajające, zmniejsza ociążalność umysłową, irytacje, palpacje, bezsenność spowodowaną zdenerwowaniem łagodzi stany hysterii i napięcia nerwowego (1998 Brud, Konopacka-Brud).

Maxwell-Hudson podaje informacje, że olejek lawendowy ma działanie sedatywne i uspokajające jest skuteczny w leczeniu bezsenności (1995 Hudson).

Glinka w książce *Związki naturalne w kosmetyce*, napisał że olejek lawendowy wśród wielu swoich właściwości ma działanie uspokajające i jest skuteczny przy rozdrażnieniach w sytuacjach stresowych (2000 Glinka, Góra).

Rumianek rzymski

Olejek rumianku rzymskiego (*Chamomilla Romanae*). Uprawiany jest w krajach o klimacie umiarkowanym Belgia Francja, Wielka Brytania. Ma delikatny zapach, znakomity w zastosowaniu w mieszkankach dla dzieci. Olejek ma działanie uspokajające, przeciwbólowe, przeciwzapalne. Łagodzi: depresję, napięcia nerwowe, histerię, bezsenność, irytację, bóle głowy, zębów, stany zapalne uszu, bóle mięśni szczególnie po wysiłku sportowym, artretyzm i reumatyzm, zakłócenia cyklu menstruacyjnego i bóle z nim związane, problemy menopauzy, zaburzenia gastryczne, brak apetytu, niestrawność dzieci, wrzody żołądka, trądzik, stany zapalne i uczulenia skóry, dermatyzy, oparzenia (także słoneczne), pęknięcie naczyń krwionośnych, rany, podrażnienia (np. spowodowane pieluchami niemowląt).

Rumianek rzymski i jego właściwości relaksacyjne

Patricia Davis w „*Aromaterapii od A do Z*” - rumianek ma właściwości uspokajające, działa na sferę emocjonalną, napięcia i lęki (1993 Dawis).

Lapare w swojej książce „*Aromaterapia – olejki eteryczne do pielęgnacji skóry*” nie wspomina o działaniu na sferę emocjonalną pisze jedynie o jego zastosowaniach przeciwzapalnych i stosowaniu do skóry wrażliwej (2005 Lapare).

Brud i Konopacka- Brud wskazują na rumianek rzymski jako środek kojący i uspokajający lęki, histerię, irytację. Pomaga na depresję i bezsenność (1998 Brud, Konopacka-Brud).

4. Podsumowanie

Dokonując przeglądu i analizy wybranej literatury wszyscy niemalże autorzy wykazali podobieństwo zastosowań olejków eterycznych: bergamotki, neroli, lawendy, rumianku rzymskiego w niwelowaniu stresu i pozytywnego oddziaływania na układ nerwowy. Olejki regulują i przywracają równowagę. Poprawiają nastrój, przynoszą wyciszenie, eliminują skłonność do wahań nastrojów,

łagodzą stany depresyjne i pozytywnie wpływają na bezsenność. Olejki eteryczne są podstawowymi elementami aromaterapii, która jest jedną z najbardziej rozwijających się dziedzin medycyny niekonwencjonalnej opartej na siłach natury ukrytych naturalnych roślinnych olejkach eterycznych. Wpływ zapachu na stan psychiczny i fizjologiczny człowieka jest znany od dawna i łączy się w aromaterapii uzdrawiającymi właściwościami olejków eterycznych – hormonów roślin (1998 Brud, Konopacka-Brud).

5. Literatura

- Brud W, Konopacka-Brud I (1998) Pachnąca apteka – Tajemnice aromaterapii: 5, 6, 8, 46, 90, 106, 124
- Davis P (1993) Aromatoterapia od A do Z: 16, 40, 53, 54, 196, 197, 200, 255, 256, 362
- Dye J (2000) Aromaterapia: 13,
- Dylewska -Grzelakowska J (1999) Kosmetyka stosowana:110
- Encyklopedia Powszechna, (2001): 991,
- Glinka R, Góra J (2000) Związki naturalne w kosmetyce: 223, 232, 237
- Lapare M (2005) Aromaterapia olejki eteryczne uśmierzające ból: 26, 46, 52
- Maxwell-Hudson C (1995) Masaż aromatoterapeutyczny:28
- Tokarski J. (1993) Słownik wyrazów obcych: 638
- <https://onkolmed.pl/stres-objawy-wplyw-na-ludzki-organizm-i-leczenie>19.12.2018

14. Bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w farmakoterapii bólu

The safety of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain

Maciąg Monika⁽¹⁾, Kowalczyk Joanna⁽²⁾, Wronikowska Olga⁽¹⁾, Budzyńska Barbara⁽¹⁾

⁽¹⁾ Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: Barbara Budzyńska

Maciąg Monika: monikaxmaciąg@gmail.com

Słowa Kluczowe: cyklooksigenaza, analgezja, powikłania

Streszczenie

Bólem określane jest nieprzyjemne odczucie zmysłowe i emocjonalne, które związane jest z istniejącym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek. Szacuje się, że ponad 20% dorosłych mieszkańców Europy i Stanów Zjednoczonych cierpi na ból chroniczny, a każdego dnia od 30 do 50 milionów osób przyjmuje lek przeciwbólowy. Analgetyki dzielimy na nieopiodowe leki przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które należą do jednych z najczęściej wykorzystywanych leków na świecie, oraz opioidy. Zasadniczo leki te charakteryzują się dużą skutecznością, jednak każdą z grup cechuje wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz możliwość pojawienia się istotnych klinicznie interakcji z innymi lekami. Wskutek tego bezpieczeństwo i zasadność rutynowego stosowania leków przeciwbólowych, zwłaszcza z grupy NLPZ, jest szeroko oceniana i nadal poszukiwany jest algorytm wyboru leków przeciwbólowych w oparciu o patomechanizm, nasilenie bólu, różnice pomiędzy poszczególnymi grupami leków oraz uwzględnienie czynników swoistych dla danego pacjenta.

1. Wstęp

Ból jest nieprzyjemnym odczuciem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z istniejącym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek, bądź uczuciem opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia. W ostatnich latach ból jest rozpatrywany nie tylko na poziomie zmian sensorycznych, ale także jako interferencja czynników nocycyptywnych, kognitywnych i emocjonalnych (Kumar i in. 2016). Ból może mieć charakter receptorowy, gdy powstaje w wyniku drażnienia włókien czuciowych, bądź niereceptorowy: neuropatyczny, pojawiający się w wyniku uszkodzenia struktur układu nerwowego oraz ból psychogeny spowodowany przez zmiany psychiczne, emocjonalne i behawioralne. Ze względu na czas trwania, ból można przybierać postać ostrą, gdy trwa krócej niż 3 miesiące oraz postać przewlekłą, gdy utrzymuje się powyżej tego okresu. Wyróżniono także ból przetrwały występujący gdy, mimo wygojenia się tkanek, dolegliwości bólowe nadal się utrzymują. Ból powstaje w wyniku podrażnienia obwodowych receptorów bólowych (nocycceptorów) przez bodźce mechaniczne, sensoryczne lub mediatory zapalenia. Powstający potencjał czynnościowy przekazywany jest do rdzenia kręgowego, a następnie do wzgórza i wielu obszarów kory mózgu biorących udział w percepcji bólu. Powstający ból fizjologiczny pełni rolę obronną i ostrzegawczą, jednak gdy uwalniane mediatory zapalenia, powstające w wyniku uszkodzenia tkanek, powodują uwrażliwienie receptorów, a w konsekwencji sensytyzację obwodową, dochodzi do powstania bólu klinicznego. Ponadto stałe przewodzenie bodźców z nocycceptorów indukuje sensytyzację ośrodkową, w wyniku czego dochodzi do wzrostu wrażliwości i nasilenia odpowiedzi na bodźce. Skutkuje to wtórną hiperalgezią, w której podwyższona wrażliwość na ból rozszerza się poza uszkodzone tkanki, oraz allodynią, w której nieszkodliwy bodziec wywołuje bolesność. Algorytm leczenia bólu powinien uwzględniać nie tylko patomechanizm bólu, ale także czynniki specyficzne dla danego pacjenta, takie

jak wiek, stan fizjologiczny, choroby towarzyszące oraz uwarunkowania genetyczne (Theken 2018). Dobór schematu leczenia pacjentów cierpiących z powodu bólu opiera się przede wszystkim na samodzielnym oszacowaniu przez pacjenta natężenia bólu i efektów leczenia bólu, najczęściej przy pomocy skali numerycznej (NRS, Numerical Rating Scale), gdzie chory ocenia poziom bólu w skali od 0 do 10 (Gouloozza i in. 2017). Z drugiej strony o doborze farmakoterapii decyduje farmakokinetyka, farmakodynamika oraz różnice pomiędzy poszczególnymi grupami leków (Theken 2018).

2. Opis zagadnienia

Drabina analgetyczna wprowadzona przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) definiuje schemat leczenia bólu. Początkowo wytyczne dotyczyły leczenia bólu u pacjentów onkologicznych, jednak szybko stały się standardem łagodzenia ostrego oraz przewlekłego bólu różnego pochodzenia. Drabina analgetyczna dzieli leki przeciwbólowe ze względu na siłę ich działania i zapewnia etapowe podejście do bólu. Pierwszy stopień drabiny analgetycznej rekomenduje leczenie łagodnego bólu za pomocą nieopiodowych leków przeciwbólowych, takich jak paracetamol, metamizol i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Na drugim stopniu do analgetyków nieopiodowych dodano słabe leki opiodowe (m. in. tramadol, kodeina), które mogą być wykorzystywane do leczenia umiarkowanego i krótkotrwałego bólu. Stopień trzeci zaleca stosowanie silnych leków opiodowych (m.in. morfina, oksykodon) w celu łagodzenia silnego oraz długotrwałego bólu (Miller 2004). W leczeniu bólu chronicznego, takiego jak ból neuropatyczny, oraz w fibromialgii częstym wyborem są leki przeciwdepresyjne: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI) (Obata 2017). Szeroki wybór leków przeciwbólowych zmusza do doboru skutecznej, bezpiecznej i spersonalizowanej terapii. Celem pracy jest omówienie istotnych klinicznie aspektów stosowania NLPZ.

3. Przegląd literatury

Do nieopiodowych leków przeciwbólowych należą NLPZ, które wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe oraz przeciwgorączkowe. Mechanizm ich działania związany jest z hamowaniem aktywności enzymu cyklooksygenazy (COX), który bierze udział w powstawaniu prostaglandyn w wyniku przekształcenia kwasu arachidonowego. Wyróżniono dwie izoformy tego enzymu: cyklooksygenazę typu-1 (konstytutywną COX-1), która jest stale obecna w organizmie i bierze udział w prawidłowym przebiegu procesów, oraz izoformę typu-2 (indukowaną COX-2), występującą w zmienionych zapalnie tkankach. Warto jednak podkreślić, że COX-2 występuje także w stanie fizjologicznym (konstytutywna COX-2) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), śródbłonku, nerkach, układzie rozrodczym i w oskrzelach (Woroń i in. 2011). Enzymy COX biorą udział w powstawaniu prostaglandyn odpowiedzialnych za działanie ochronne na błonę śluzową żołądka i wpływających na naczynia krwionośne; tromboksanu, który odpowiada za silny skurcz naczyń oraz agregację płytek krwi, oraz prostacykliny. Ostatnia z wymienionych wykazuje aktywność przeciwną do tromboksanu, działa naczyniorozszerzająco, antyagregacyjnie, a oprócz tego hamuje wydzielanie czynnika wzrostowego z śródbłonka naczyń, pobudza fibrylizację oraz zmniejsza odkładanie cholesterolu w naczyniach krwionośnych. Prostaglandyny, tromboksan i prostacyklina są mediatorami stanu zapalnego, biorą udział w powstawaniu bólu oraz odpowiadają za utrzymanie prawidłowej temperatury ciała. Z tym związany jest mechanizm działania NLPZ, które hamując enzymy COX, blokują powstawanie tych produktów, a w konsekwencji redukują zapalenie, ból i gorączkę. Podstawowa klasyfikacja leków należących do NLPZ opiera się na ich zdolności do hamowania poszczególnych izoform COX: selektywne inhibitory COX-1 (kwas acetylosalicylowy w dawce 75-150 mg), nieselektywne inhibitory COX-1, które w większym stopniu hamują COX-1 niż COX-2 (większość NLPZ), preferencyjne inhibitory COX-2 oraz selektywne inhibitory COX-2 (tzw. koksyby) (Tab.1) (Samborski i in. 2017).

Tab. 1. Podział NLPZ i przykłady leków (opracowano na podstawie: Samborski i in. 2017)

Selektywne COX-1	Nieselektywne COX-1		Preferencyjne COX-2	Selektywne COX-2
Kwas acetylosalicylowy (w dawce 75-150mg)	Najmniejsze powinowactwo do COX-2	Kwas acetylosalicylowy (w dawce klasycznej) Piroksykam Indometacyna	Nimesulid Meloksykam	Celekoksyb Etorokoksyb
	Pośrednie powinowactwo do COX-2	Diklofenak Ketoprofen Naproksen		
	Największe powinowactwo do COX-2	Ibuprofen		

Wybór odpowiedniego leku przeciwbólowego powinien zależeć przede wszystkim od natężenia bólu, dlatego szczególnie przydany jest podział NLPZ opierający się na sile oraz czasie ich działania. Do NLPZ o słabej aktywności i krótkim okresie półtrwania należą ibuprofen i kwas acetylosalicylowy, są stosowane w bólu ostrym o umiarkowanym natężeniu. NLPZ o umiarkowanej sile działania i średnim czasie działania to m.in. naproksen, stosowany w bólu menstruacyjnym i migrenie. Do NLPZ o dużej sile działania i krótkim okresie półtrwania stosowanych głównie w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i chorobie zwyrodnieniowej, należą diklofenak, indometacyna i ketoprofen. Kolejno można wyróżnić silne NLPZ o długim okresie działania, do których należą oksykamy (np. meloksykam), wykorzystuje się je w bólu przewlekłym o podłożu zapalnym oraz w bólach nowotworowych spowodowanych przerzutami do kości (Tab.2) (Woroń i in. 2011).

Tab. 2. Czas działania wybranych NLPZ (opracowano na podstawie: Woron i in. 2011).

Nazwa międzynarodowa	Czas działania (h)
Kwas acetylosalicylowy	3-4
Deksibuprofen	2-4
Ibuprofen	Około 4
Diklofenk	4-5
Deksketoprofen	4-6
Kwas mefenamowy	do 6
Ketoprofen	6-8
Indometacyna	4-11
Nimesulid	do 10
Celekoksyb	11-12
Meloksykam	do 20
Naproksen	15-30
Nabumeton	12-36
Piroksykam	do 50

Kolejnym ważnym czynnikiem wpływającym na wybór farmakoterapii bólu są współwystępujące choroby u pacjenta. Jest to szczególnie istotne w przypadku leków z grupy NLPZ, które obarczone są licznymi działaniami niepożądanymi. W wyniku blokowania aktywności konstytutywnego enzymu COX-1 dochodzi do zahamowania syntezy prostaglandyn, które działają ochronnie na błonę śluzową żołądka, zwiększają wydzielanie śluzu oraz hamują wydzielanie kwasu

solnego. Stąd stosowanie NLPZ może zwiększać od 3 do 5 razy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym, takich jak objawy dyspeptyczne, krwotoki, owrzodzenia i perforacje, a śmiertelność spowodowana takimi incydentami sięga od 12 do 15%. Wykorzystanie NLPZ u pacjentów z przebytymi chorobami przewodu pokarmowego powinno ograniczać się do minimalnych skutecznych dawek oraz jak najkrótszego czasu trwania terapii. Szczególnie przydatne mogą okazać się selektywne inhibitory COX-2, które nie eliminują całkowicie ryzyka wystąpienia powikłań z przewodu pokarmowego, ale w znacznym stopniu je ograniczają. Wybierając NLPZ należy unikać ich łączenia z innymi lekami zwiększającymi ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak kortykosteroidy, antykoagulanty, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), a nawet z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego, stosowanymi w prewencji pierwotnej i wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych i mózgowych. Najmniej obciążone ryzykiem wystąpienia powikłań z przewodu pokarmowego wydają się być ibuprofen, ketoprofen (Rafaniello i in. 2016) oraz celekoksyb, natomiast największe ryzyko występuje dla piroksykamu, ketorolaku i azapropazonu (Castellsague i in. 2012).

Kolejnym częstym powikłaniem występującym podczas stosowania NLPZ jest upośledzenie funkcjonowania nerek. Obie izoformy COX odpowiadają za kontrolę przepływu nerkowego krwi, szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate, GFR) oraz regulują retencję sodu i wody w organizmie poprzez wpływ na produkcję prostaglandyn. Stąd, zarówno nieselektywne inhibitory COX, jak i selektywne inhibitory COX-2 wykazują działając nefrotoksyczne. Miejscowo wydzielane prostaglandyny (PGD₂ i PGE₂) oraz prostacyklina (PGI₂) rozszerzają naczynia nerkowe, zmniejszają opór obwodowy i zwiększają przepływ krwi przez nerki. Ponadto prostaglandyny znoszą działanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny), w wyniku czego wpływają na retencję wody indukowaną wazopresyną. W przypadku spadku ilości krwi krążącej dochodzi do aktywacji układu renina – angiotensyna – aldosteron (RAA), w konsekwencji do skurczu naczyń krwionośnych nerek oraz zatrzymania jonów sodu i chlorku w organizmie. Zadaniem prostaglandyn jest zapobieganie temu procesowi. Jeśli u pacjentów cierpiących na zastoinową niewydolność serca stosuje się NLPZ, na skutek zahamowania produkcji prostaglandyn, dochodzi do retencji sodu i powstawania obrzęków obwodowych, które mogą powodować klinicznie istotne zaostrzenie choroby. Kolejnym przeciwwskazaniem do stosowania NLPZ jest odwodnienie organizmu, ponieważ ich stosowanie w stanie zmniejszonego przepływu krwi przez nerki, może prowadzić do ostrej niewydolności nerek (Dixit i in. 2010; Szymański i in. 2014). Ze względu na wpływ NLPZ na układ RAA, należy unikać ich łącznego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ACEI), biorącej udział w powstawaniu angiotensyny II, blokerami receptorów angiotensynowych (ang. angiotensin receptor blockers, ARB, sartany), a także z diuretykami. Stosowanie NLPZ z diuretykami może wywołać hipowolemię, następnie blokadę rozkurczania tętniczek doprowadzających, a w konsekwencji zahamowanie filtracji kłębuszkowej. Co więcej, u pacjentów leczonych równocześnie IKA, ARB oraz diuretykami ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek jeszcze bardziej wzrasta, ponieważ zmniejszony przepływ krwi przez nerki w wyniku stosowania NLPZ i diuretyków nie może być rekompensowany przez układ RAA. Poza tym, należy pamiętać że politerapia z udziałem NLPZ może prowadzić do zaburzeń gospodarki potasowej. Dlatego też, dobrym rozwiązaniem, zwłaszcza u pacjentów geriatrycznych, wydaje się być stosowanie NLPZ o krótszym okresie półtrwania (Tab.2), które pomimo tego, że wykazują słabszy efekt kliniczny, na krótszy czas hamują syntezę prostaglandyn o działaniu cytoprotekcyjnym. U osób z zaburzoną czynnością nerek, należy unikać NLPZ silnie hamujących COX-1, jak kwas acetylosalicylowy, indometacyna, ketoprofen, czy piroksykam (Woroń i in. 2011). I należy pamiętać, że selektywne inhibitory COX-2 także wykazują destrukcyjne działanie na nerki i nie stanowią alternatywy dla tradycyjnych NLPZ (Szymański i in. 2014). Toksyczny wpływ na nerki u pacjentów pediatrycznych jest słabszy niż u predysponowanych dorosłych pacjentów, jednak należy zachować szczególną ostrożność u dzieci odwodnionych, z hipowolemią, hipotensją, współistniejącymi chorobami nerek oraz w przypadku równoczesnego stosowania innych leków działających nefrotoksycznie (Gazarin i Graudins 2006).

Punktem przełomowym w terapii z wykorzystaniem NLPZ miało okazać się wprowadzenie selektywnych inhibitorów COX-2 (tzw. koksycybów), które miały przede wszystkim wyeliminować działania niepożądane klasycznych NLPZ. Jak wcześniej wspomniano, selektywne inhibitory COX-2 znacząco zmniejszają ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego, jednak zauważono, że ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Efekt ten związany jest z silną blokadą powstawania prostacykliny, w wyniku hamowania aktywności COX-2 oraz znacznie słabszym hamowaniem aktywności COX-1, w wyniku czego powstaje tromboksan. Powstający tromboksan powoduje silną agregację płytek i skurcz naczyń, natomiast brak naczyniorozszerzającej i antyagregacyjnej prostacykliny nie może temu przeciwdziałać, co w konsekwencji prowadzi do powstawania zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Jednakowe ryzyko występuje także podczas stosowania tradycyjnych NLPZ, zwłaszcza aceklofenaku, diklofenaku oraz dużych dawek ibuprofenu, dlatego przyjmowanie tych leków, podobnie jak koksycybów powinno przebiegać pod ścisłą kontrolą, zwłaszcza w przewlekłej terapii (Fanelli i in. 2017). Na szczególną uwagę zasługują pacjenci cierpiący na niewydolność serca, ponieważ stosowanie NLPZ wiąże się z dwukrotnym wzrostem ryzyka ostrej niewydolności serca. Nie wykluczone, że efekt ten związany jest z osłabieniem działania aspiryny w dawce kardiologicznej często przyjmowanej przez tych pacjentów (Samborski i in. 2017). Aspiryna w dawce 40-75 mg blokuje nieodwracalnie płytkową COX-1, w skutek czego zapobiega powstawaniu tromboksanu oraz zabezpiecza przed zbyt silnym zahamowaniem syntezy prostacykliny w ścianie naczyń. Pozostałe NLPZ odwracalnie blokujące COX, działają tylko przez okres gdy są obecne w organizmie, stosowane łącznie z aspiryną uniemożliwiają połączenie się aspiryny do COX-1, acetylację i nieodwracalne unieczynnienie COX-1. Badania wskazują, że u pacjentów stosujących aspirynę kardiologiczną najbezpieczniej zastosować diklofenak i ketoprofen, natomiast, ibuprofen i naproksen, obarczone są największym ryzykiem wystąpienia interakcji. Innym rozwiązaniem może być zamiana aspiryny na inny inhibitor agregacji płytek, jak klopidoogrel, który wykazuje porównywalny efekt do aspiryny, a nie wywołuje interakcji z NLPZ (Hohlfeld i in. 2013).

Wybierając leki z grupy NLPZ w terapii bólu należy zwrócić uwagę na grupy pacjentów, które w szczególny sposób mogą być dotknięte ich działaniami niepożądanymi. Jedną z nich są kobiety w ciąży i karmiące. U ciężarnych lekiem z wyboru we wszystkich trymestrach ciąży jest paracetamol, należący do leków przeciwbólowych, bez aktywności przeciwzapalnej. Według literatury stosowanie NLPZ w I trymestrze ciąży nie jest zalecane. W II trymestrze można zastosować ibuprofen w maksymalnej dawce dobowej 600 mg lub diklofenak w dobowej dawce do 75 mg, jednak mogą być one stosowane tylko w wyjątkowych sytuacjach. Stosowanie NLPZ w III trymestrze ciąży może wiązać się z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego Botalla. W okresie karmienia piersią można zastosować paracetamol i ibuprofen, który w niewielkiej ilości przenika do mleka matki (Woroń i in. 2011; Woroń i in. 2016).

Na szczególną opiekę w farmakoterapii bólu zasługują mali pacjenci. W populacji pediatrycznej farmakokinetyka leków przebiega w odmienny sposób w stosunku do osób dorosłych na prawie każdym etapie losów leku w organizmie. Zmiana perystaltyki i wyższe pH w przewodzie pokarmowym wpływają na wchłanianie leków. Wyższy stosunek ilości wody do tkanki tłuszczowej, w porównaniu do dorosłych, zmienia stopień dystrybucji leków. Wolniejszy metabolizm wątrobowy i wolniejsza eliminacja nerkowa u dzieci zmuszają do stosowania niższych dawek leków niż u dorosłych. Stąd konieczny jest dobór odpowiedniego leku i dawki. Wiek od którego można stosować wybrane NLPZ i ich maksymalne dawki przedstawiono w tabeli 3. (Woroń i in. 2016). Przeciwwskazaniem NPLZ u dzieci i nastolatków nawet do 19 roku życia jest aspiryna, która może wywołać zespół Reye'a. Mechanizm powstawania tego syndromu nie jest do końca poznany, prawdopodobnie wiąże się z chorobą wirusową i objawia się w postaci ostrej, niezapalnej encefalopatii wątrobowej. Syndrom Reye'a może być spowodowany także przez inne salicyłany, dlatego m.in. salicylan choliny, występujący w lekach stosowanych w bólu gardła, jest przeciwwskazany u dzieci do 12 roku życia, natomiast w kroplach stosowanych w stanach zapalnych ucha może być stosowany tylko u dorosłych (Beutler i in. 2009). Szczególną ostrożność podczas stosowania NLPZ należy zachować u dzieci, u których występuje ospa wietrzna. NLPZ prawdopodobnie nasilają rozwój zakażenia, maskują objawy, opóźniają proces powrotu do zdrowia

oraz zwiększając ryzyko powikłań skórnych. Poza tym, należy pamiętać, że u dzieci gorączkujących i odwodnionych stosowanie NLPZ może przyczynić się do uszkodzenia nerek (Durand i in. 2015).

Lek	Granica wiekowa	Zalecana dawka dobową	Ilość dawek podzielonych na dobę
Ibuprofen	3. miesiąc życia	15-40 mg/kg/dobę	3 do 4
Diklofenk	14. rok życia	1-3 mg/kg/dobę	2 do 3
Ketoprofen	15. rok życia	300 mg/dobę	2

Tab. 3. Stosowanie NLPZ u dzieci (opracowano na podstawie: Gazarin i Graudins 2006; Woroń i in. 2016)

Ostatnią grupą o której warto wspomnieć są pacjenci geriatryczni. Zwiększone ryzyko powikłań wynikających ze stosowania NLPZ wiąże się przede wszystkim z polifarmakoterapią w tej grupie wiekowej, występowaniem niekorzystnych interakcji, a co za tym idzie ciężkich niepożądanych reakcji polekowych. Ponadto zalecanie NLPZ może prowadzić do powstawania interakcji lek-choroba. Choroba wrzodowa, upośledzone funkcjonowanie nerek oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe są chorobami często występującymi u osób starszych i mogą stanowić przeciwwskazanie do stosowania NLPZ. Kolejne niebezpieczeństwo niesie za sobą stosowanie jednocześnie więcej niż jednego NLPZ, gdyż ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wzrasta, a wątpliwe jest uzyskanie wyższej skuteczności terapeutycznej. Dlatego też, u pacjentów geriatrycznych należy stosować NLPZ o krótkim okresie półtrwania, w jak najniższej dawce i przez jak najkrótszy czas, tak aby wyeliminować ryzyko wystąpienia powikłań (Wongrakpanich i in. 2018).

4. Podsumowanie

W obliczu rosnących obaw związanych z bezpieczeństwem i skutecznością jednych z najczęściej stosowanych leków, jakimi są NLPZ w leczeniu bólu przewlekłego, konieczny jest dobór zindywidualizowanej farmakoterapii. Zapewni ona nie tylko możliwość wyeliminowania bólu, do czego ma prawo każdy pacjent, ale także zmniejszy liczbę pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i umożliwi wczesną predykcję możliwych efektów ubocznych. Działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ wynikają głównie z ich mechanizmu działania, dlatego też brak ryzyka związanego z ich użyciem wydaje się utopijnym celem. Wobec tego, natężenie i czas trwania bólu, patomechanizm, choroby towarzyszące oraz inne stosowane leki, powinny w głównej mierze decydować o obranym kierunku farmakoterapii bólu.

5. Literatura

- Beutler AI, Chesnut GT, Mattingly JC, Jamieson B (2009) Aspirin Use in Children for Fever or Viral Syndromes. *American Family Physician* 80(12): 1472-1474.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i in. (2012) Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Safety* 35(12): 1127-1146.
- Dixit M*, Doan T, Kirschner R Dixit N (2010) Significant Acute Kidney Injury Due to Non-steroidal Antiinflammatory Drugs: Inpatient Setting. *Pharmaceuticals* 3: 1279-1285.
- Durand L, Sachs P, Lemaitre C i in. (2015) NSAIDs in paediatrics: caution with varicella! *International Journal of Clinical Pharmacy* 37(6): 975-977.
- Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F (2017) Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 8(6): 173-182.

- Gazarin M, Graudins LV (2006) Safe use of NSAIDs in infants and children. *MedicineToday* 7(11): 71-73.
- Gouloozee SC, Krekelsa EHJ, van Dijk M i in. (2017) Towards personalized treatment of pain using a quantitative systems pharmacology approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 109: 32–38.
- Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K (2012) High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 109: 825–833.
- Kumar KH, Elavarasi P (2016) Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights* 3: 87–90.
- Miller E (2004) The World Health Organization Analgesic Ladder. *Journal Midwifery Womens Health* 49(6): 542-545.
- Obata H (2017) Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences* 18, 2483.
- Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG i in. (2016) Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacological Research* 104: 108-114.
- Samborski W, Niklas A, Filipiak KJ, Kaczmarczyk J, Dobrowolska A, Tykarski A (2017) Niesteroïdowe leki przeciwwzapalne powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne — algorytm wyboru. *Farmakoterapia chorób układu krążenia* 14(5): 238–248.
- Szymański M, Korzeniowska K, Jabłeczka A (2014) Nerkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ. *Geriatrics* 8: 1-9.
- Theken KN (2018) Variability in analgesic response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 139: 63–70.
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Janani R (2018) A Comprehensive Review of Non-Steroidal AntiInflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and Disease* 9(1): 143-150.
- Woroń J, Dobrogowski J2, Engel Z, Wordliczek J (2016) Specyfka farmakoterapii bólu w wybranych grupach pacjentów. *Lekarz POZ* 2(2): 131-138.
- Woroń J, Wordliczek J, Dobrogowski J (2011) Porównanie niesteroidowych leków przeciwwzapalnych (NLPZ). *Medycyna po dyplomie* 20(6): 55-63.

15. Zasadność stosowania opioidów w dobie kryzysu opioidowego

The validity of opioids in the era of the opioid crisis

Maciąg Monika⁽¹⁾, Wronikowska Olga⁽¹⁾, Kowalczyk Joanna⁽²⁾, Budzyńska Barbara⁽¹⁾

⁽¹⁾ Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: Barbara Budzyńska

Maciąg Monika: monikaxmaciag@gmail.com

Słowa kluczowe: uzależnienie, terapia, toksyczność

Streszczenie

W ciągu ostatnich lat z jedną z najczęściej przepisywanych na receptę grup leków stały się opioidy. Popularność tę zdobyły raczej dzięki przemyślanemu marketingowi, a nie z powodu pojawienia się rzetelnych, naukowych dowodów podkreślających ich zasadność stosowania w długotrwałej terapii. Nadmierne wykorzystywanie opioidów niesie za sobą ryzyko uzależnienia, nadużywania, często kończącego się śmiertelnie. Szacuje się, że każdego dnia z powodu przedawkowania opioidów ginie 90 osób, co najczęściej związane jest z nielegalnym przyjmowaniem opioidów. Alarmujące statystyki, wywołują chwilę zawahania u lekarza podczas powtarzalnego zalecania opioidu. Nie mniej jednak, opioidy nadal pozostają w czołówce leków, które mogą ulżyć cierpieniu, zwłaszcza w łagodzeniu bardzo nasilonego, terminalnego bólu. Wciąż nie znamy innych, równie skutecznych substancji, które mogłyby stanowić alternatywę dla opioidów, będących złotym standardem w leczeniu bólu pooperacyjnego, kostno-stawowego, neuropatycznego, a przede wszystkim nowotworowego.

1. Wstęp

Koniec XX wieku, to okres podczas którego coraz chętniej wykorzystywano w lecznictwie, bez istotnego klinicznie wskazania, leki opioidowe. Przemysłana kampania marketingowa jednego z opioidów – oksykodonu, opierająca się na utworzeniu formuły o przedłużonym uwalnianiu, która zmniejsza ryzyko nadużywania i uzależnienia, doprowadziła do niezatrzymanego wzrostu zalecania oksykodonu w analgezji. Łatwiejszy dostęp i niewłaściwe użycie spowodowało narastającą falę sięgania także po inne opioidy, zarówno te stosowane na receptę, jak i nielegalne (głównie heroinę). Powodując epidemię, szczególnie w Stanach Zjednoczonych, nadużywania i przyrostu skali zgonów wywołanych przedawkowaniem, określaną mianem kryzysu opioidowego (Wang 2018).

Opioidy są stosowane w lecznictwie od około 5000 lat, kiedy to została odkryta aktywność maku lekarskiego *Papaver somniferum*. Jednak prawdziwy przełom w lecznictwie nastąpił na początku XIX wieku, kiedy farmaceuta Friedrich Sertürner wyizolował morfinę z opium i otworzył drogę nowoczesnej analgezji. Jedną z klasyfikacji opioidów opiera się właśnie na ich pochodzeniu. Morfina, kodeina, tebaina i papaweryna należą do naturalnych alkaloidów opium, a w wyniku modyfikacji ich struktury uzyskano półsyntetyczne pochodne, takie jak heroina, oksykodon, czy dihydrokodon. Nowe, syntetyczne pochodne, m.in. fentanyl, petydyna, tramadol, często charakteryzują się unikalnymi, odmiennymi właściwościami. Aktywność opioidów związana jest z ich wpływem na receptory opioidowe, które należą do receptorów hamujących, sprzężonych z białkiem G. Wyróżniono trzy główne rodzaje tych receptorów: μ (mu), κ (kappa) i δ (delta). Poza opioidami, wpływ na te receptory wywierają także endogenne peptydy: endorfiny, enkefaliny i dynorfiny. Pobudzenie określonego receptora, wywołuje odmienny efekt. Stymulacja (agonizm) receptorów μ wiąże się z analgezą, depresją ośrodka oddechowego, sedacją, bradykardią, nudnościami, wymiotami oraz zahamowaniem perystaltyki przewodu pokarmowego. Agoniści receptorów δ i κ poza efektem przeciwbólowym wywołują odpowiednio zaparcia i dysfориę oraz zwężenie źrenic (Tab.1) (Pathan i Williams 2012).

Tab. 1. Efekty działania opioidów (opracowano na podstawie: Al-Hasani i Bruchas 2011)

Działanie ośrodkowe	Działanie obwodowe			
	Układ pokarmowy	Inne mięśnie gładkie	Układ krążenia	Skóra
Analgezja Euforia Sedacja Depresja oddechowa Zahamowanie odruchu kaszlu Nudności i wymioty Mioza Niepokój	Zahamowanie motoryki żołądka i jelit Zaparcia Refluks przełyku	Zahamowanie czynności skurczowej macicy Zatrzymanie moczu Skurez dróg żółciowych	Spadek ciśnienia krwi i częstości akcji serca	Świąd Pokrzywka Potliwość

2. Opis zagadnienia

Opioidy różnią się siłą z jaką łączą się z poszczególnymi receptorami opioidowymi, stąd różnice pomiędzy grupami. W większości przypadków, najbardziej istotny jest ich wpływ na receptory μ , jednak oddziaływanie na receptor κ , także w znaczny sposób warunkuje kierunek ich aktywności. Siłę działania opioidów wyznacza się względem morfiny. Do najsilniejszych opioidów zalicza się fentanyl, sufentanyl oraz buprenorfina. Pośrednią moc wykazują metadon, oksykodon, czy właśnie morfina, natomiast do najsłabszych opioidów zalicza się kodeinę, hydrokodon i tramadol (Drewes i in. 2012). Inna klasyfikacja opioidów uwzględnia ich wpływ na receptory opioidowe, ponieważ mogą one nie tylko pobudzać, ale także wpływać antagonizująco na te receptory. Opierając się na podziale opioidów ze względu na kinetykę receptorową, wyróżniono cztery grupy. Pierwszą z nich są czysti agoniści (np. morfina), związki które pobudzają receptory opioidowe i wywołują wyżej omówione efekty proporcjonalnie do zastosowanych dawek. Kolejną grupę tworzą częściowi agoniści (np. buprenorfina), czyli związki które, pobudzają receptor, jednak efekt ten jest słabszy i często ma charakter pułapowy. Agonisto-antagoniści wykazują agonistyczny efekt na jeden rodzaj receptorów, natomiast na inne receptory wykazują efekt przeciwny. Wyróżniono także opioidy, które łącząc się z receptorem nie wywołują efektu, a na dodatek blokują przyłączenie się agonisty do receptora, są to antagoniści (np. nalokson) (Tab.2). Antagoniści receptorów opioidowych, są stosowani w przypadku zatrucia klasycznymi opioidami, w leczeniu uzależnienia od alkoholu oraz opioidów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych, związanych z zastosowaniem opioidów o całkowitej lub częściowej aktywności agonistycznej, zalicza się sedację, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia ze strony pokarmowego, w tym uciążliwe zaparcia, zatrzymanie moczu oraz depresję ośrodka oddechowego, która jest główną przyczyną śmierci po przedawkowaniu opioidów (Pathan i Williams 2012).

Tab. 2. Klasyfikacja opioidów ze względu na sposób stymulacji receptorów (opracowano na podstawie: Pathan i Williams 2012; Vallejo i in. 2011)

Czysti agoniści	Antagoniści	Aktywność agonisto-antagonistyczna	Częściowi agoniści
Morfina Kodeina Oksykodon Petydyna Heroina Hydromorfon Leworfanol Metadon Fentanyl Sufentanyl Remifentanyl Tramadol	Nalokson Naltrekson Nalmefen Diprenorfina	Pentazocyna Nalbufina Butorfanol Dezocyna Nalorfina	Buprenorfina Meptazynol

Celem pracy jest omówienie poszczególnych grup opioidów, zasadności ich wykorzystania oraz konsekwencji, jakie pociąga za sobą ich stosowanie w dobie kryzysu opioidowego.

3. Przegląd literatury

Głównym przedstawicielem czystych agonistów receptorów opioidowych jest morfina. Najczęściej jest podawana drogą doustną oraz dożylnie, chociaż może być także stosowana domięśniowo, podskórnie, doodbytniczo czy podjęzykowo. Po przyjęciu doustnym tylko około 40-60% morfiny trafia do krążenia ogólnego, dlatego też ta droga podania jest rzadko wybierana do zwalczania bólu ostrego. Związane jest to przede wszystkim z efektem pierwszego przejścia, czyli szybkim metabolizmem substancji w wątrobie i ścianie jelit. Po podaniu domięśniowym oraz podskórnym, efekt działania obserwuje się po około 15-30 minutach, natomiast najwyższe stężenie we krwi morfina osiąga po 45-90 minutach. Po podaniu dożylnym szczytowe stężenie występuje po 15-30 minutach. Słaba rozpuszczalność w tłuszczach, wysoki stopień jonizacji w fizjologicznym pH, dobre powinowactwo do białek osocza oraz szybki metabolizm sprawiają, że morfina powoli przenika przez barierę krew-mózg. Stąd, najwyższe stężenie morfiny w mózgu występuje później niż w osoczu, dlatego też nie można spodziewać się, że jej efekt przeciwbólowy będzie skorelowany z jej stężeniem we krwi (Vallejo i in. 2011). W wątrobie zachodzi metabolizm morfiny do aktywnych metabolitów, głównie morfino-3-glukuronianu (M3G) oraz w mniejszym stopniu do morfino-6-glukuronianu (M6G). M6G odpowiada głównie za analgetyczne działanie morfiny i ma dłuższy okres półtrwania od macierzystego związku. Całkowity czas działania morfiny wynosi około 4 godzin, jednak należy pamiętać, że u osób starszych, z niewydolnością wątroby i nerek, okres ten może ulec znacznemu wydłużeniu. Dlatego też, podczas stosowania morfiny, należy tak dobrać częstotliwość jej podawania, aby utrzymać stałe stężenie zapewniające efekt przeciwbólowy, a jednocześnie zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Morfina ze względu na swoją zdolność do podnoszenia progu pobudliwości bólowej i wyraźnego znoszenia bólu nocyceptywnego stosowana jest częściej w bólach trzewnych oraz kostno-stawowych, niż w bólu neuropatycznym (Vallejo i in. 2011; Pathan i Williams 2012). Poza tym, stosowana jest w zwalczaniu bólu pourazowego, nowotworowego i zawałowego. Co więcej, wykorzystywana jest w premedykacji, do wprowadzania pacjenta w sedację podczas intubacji (Manchikanti i in. 2017).

W zaawansowanych postaciach nowotworów w celu uśmierzania bólu jedyną skuteczną metodą terapii jest zastosowanie opioidów, które wiąże się z wieloma trudnościami. Po pierwsze, ich przyjmowanie powinno opierać się na starannie wyważonej ocenie szybkości podawania leku, który powinien jednocześnie złagodzić bolesność i nie wywołać efektów niepożądanych. Drugim problemem związanym z przyjmowaniem opioidów jest tolerancja na ich działanie. Wiąże się ona ze zmniejszeniem analgetycznego działania opioidów, prowadząc do wzrostu częstotliwości przyjmowania lub zwiększenia dawek. Wreszcie, nasilenie bólu może wiązać się z przebiegiem samej choroby, podczas której dochodzi do potencjalizacji bólu i pojawiania się ostrych ataków bólu. Dlatego też, aby właściwie kontrolować ból i zmaksymalizować korzyści, wprowadza się miareczkowanie opioidów, czyli sukcesywne zwiększanie ilości podawanego leku, aż do uzyskania dawki optymalnej (Mercadante 2007). Jedną z metod miareczkowania jest przejście na postać transdermalnych systemów terapeutycznych (ang. transdermal therapeutic system, TTS) lub zastosowanie postaci leków o powolnym uwalnianiu. Na ogół podaje się doustnie morfinę (20-30 mg co 12 godzin) lub oksykodon (w dwóch dawkach po 10 mg) o kontrolowanym uwalnianiu, bądź fentanyl (12-25 µg/h) lub buprenorfinę (0-35 µg/h) w postaci TTS. W przypadku wystąpienia ostrego bólu można zastosować formę morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5-10 mg lub fentanyl podjęzykowo lub w postaci aerozolu donosowego. Aby osiągnąć optymalną skuteczną dawkę, należy stopniowo zwiększać ilość podawanego leku, w przypadku morfiny jest to wzrost o 30-50% dawki dobowej, co 1-2 dni. Oprócz tego, drugą strategią ustalania optymalnej dawki opioidów jest dożylne podanie morfiny w dawkach po 1-2 mg w odstępach 5-10 minutowych, aż do uśmierzania bólu lub pojawienia się efektów niepożądanych, przede wszystkim sedacji. A podana dawka morfiny wywołująca opisany efekt, wskazuje na optymalną dawkę dla danego pacjenta (Woroń i in. 2011).

Innym czystym agonistą receptorów opioidowych, szeroko wykorzystywanym w leczeniu bólu oraz w łagodzeniu kaszlu, jednak bardzo często nadużywanym, jest kodeina. Biodostępność kodeiny po podaniu doustnym szacowana jest na około 30-40%. Działanie analgetyczne kodeiny jest

10 razy słabsze od morfiny. Jej aktywność związana jest z metabolizmem wątrobowym do morfiny i jej metabolitów (M3G i M6G) oraz norkodeiny (ang. norcodeine, NORC) oraz kodeino-6-glukuronidu (ang. codeine-6-glucuronide, C6G), przy pomocy cytochromu P450, szczególnie CYP2D6 oraz CYP3A4. Izoenzym CYP2D6 opowiada za metabolizm aż 25% przyjmowanych leków, a polimorfizm tego cytochromu u pacjentów wiąże się z odmiennym efektem działania leków w organizmie, w tym przyczynia się do różnej siły analgezji kodeiny. Różnorodność genetyczna tego enzymu sprawia, że ludzi możemy podzielić na wolnych, pośrednich, normalnych i ultraszybkich metabolizerów. 10% populacji kaukaskiej należy do wolnych metabolizerów, z czym może wiązać się słabsza aktywność kodeiny u tej populacji. Natomiast, u szybkich metabolizerów zachodzi szybka przemiana kodeiny do morfiny, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niebezpiecznych działań niepożądanych. Zatem, istotnym wydaje się poznanie genotypu danego pacjenta podczas stosowania kodeiny. W literaturze można znaleźć przykłady wystąpienia depresji oddechowej po zastosowaniu kodeiny u ultraszybkich metabolizerów, ale także u dzieci pomiędzy 2 a 5 rokiem życia, dlatego też kodeina jest przeciwwskazana do 12 roku życia. Ponadto należy zachować szczególną ostrożność podczas jej stosowania u osób starszych, u których często występują zaburzenia metabolizmu wątrobowego, prowadzące do zmiany kinetyki leków. Na szczególną uwagę zasługują pacjenci, którzy przyjmują kodeinę równocześnie z innymi lekami (m.in. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, difenhydramina, bupropion). Związane jest to z ich zdolnością, do indukcji lub inhibicji izoenzymów CYP, zmiany metabolizmu kodeiny, a w konsekwencji nasilenia lub osłabienia jej działania. Podobnie jak inne opioidy kodeina wykazuje potencjał uzależniający, z tego względu nie powinna być stosowana dłużej niż 4 dni (Mattia i Coluzzi 2015; Vallejo i in. 2011).

We współczesnej medycynie jednym z najważniejszych opioidów wykorzystywanym w analgezji śródoperacyjnej jest fentanyl. Należy on do agonistów receptora μ , wykazuje 100 razy silniejsze działanie przeciwbólowe niż morfina, charakteryzuje się wysoką lipofilowością, łatwo przenika barierę krew-mózg, dlatego też charakteryzuje się szybkim początkiem działania. Po podaniu dożylnym analgezja występuje po 1-2 minutach, a czas działania utrzymuje się od 2 do 4 godzin. Z tego względu, jest szeroko wykorzystywany podczas zabiegów chirurgicznych, a także wspomagająco w trakcie znieczulenia ogólnego oraz miejscowego. Fentanyl stosowany podopiecznikowo, wywołuje analgezję po 10-15 minutach, a zaaplikowany podjęzykowo lub w postaci aerozoli donosowych działa po 5-10 minutach. Jedną z najczęściej wykorzystywanych postaci fentanylu w leczeniu ciężkiego przewlekłego bólu, w tym bólu nowotworowego, są systemy transdermalne, które zapewniają utrzymanie stałego stężenia tego opioidu we krwi przez 48-72 godziny. Systemy wykazują efekt po 8-12 godzinach, dlatego też początkowo powinny być stosowane z krótko działającymi opioidami (np. morfina). Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie za pomocą izoenzymu CYP3A4, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia niekorzystnych interakcji z innymi lekami. Szczególnie niebezpieczne jest to w przypadku stosowania szybko działających postaci fentanylu, które stosowane łącznie z inhibitorami CYP3A4, mogą zwiększać poziom fentanylu we krwi i prowadzić do śmiertelnej depresji oddechowej. Innymi opioidami należącymi do tej samej grupy są alfentanyl, sufentanyl, lofentanyl oraz remifentanyl, które różnią się siłą i czasem działania (Stanley 2014). Fentanyl i jego pochodne stwarzają poważne zagrożenie, ponieważ coraz szybciej pojawiające się analogii, stosowane w celach pozamedycznych, stwarzają znaczne ryzyko przedawkowania. Odwrócenie ich działania wymaga wyraźnie wyższej dawki naloksonu, niż w przypadku zatrucia morfiną czy heroiną, co dowodzi jak ogromny wpływ mają na organizm człowieka (Armenian i in. 2018).

Jednym z najchętniej wybieranych opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego ale także nocyceptywnego jest tramadol. W porównaniu do pozostałych leków z tej grupy charakteryzuje go odmienny mechanizm działania, ponieważ poza agonistycznym działaniem na receptor opioidowy μ , jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny oraz wykazuje antagonizm wobec receptora NMDA. Tramadol uważany jest za lek stosunkowo bezpieczny, o niskim potencjale uzależnienia oraz o porównywalnym profilu działań niepożądanych względem pozostałych opioidów. Jako najbardziej niebezpieczne powikłanie związane z jego stosowaniem uważane jest ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, związanego ze zbyt wysokim poziomem serotoniny w mózgu, która może prowadzić do hipertermii, a nawet śmierci. Ryzyko to znacznie wzrasta podczas

równoczesnego stosowania tramadolu z innymi lekami wpływającymi na przekąźnictwo serotonergiczne, w szczególności z lekami należącymi do selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) (Schug 2007). Ponadto należy pamiętać, że tramadol jest metabolizowany w wątrobie do związku aktywnego, a następnie wydalany przez nerki. Zatem upośledzenie funkcjonowania tych organów może w znaczny sposób wpływać na kinetykę leku. Tramadol charakteryzuje się wysoką biodostępnością, dlatego stosowany jest w formie doustnej (Vallejo i in. 2011).

Kontrowersje związane ze stosowaniem opioidów wiążą się w szczególności z ich wykorzystaniem w substytucyjnej terapii zastępczej w leczeniu uzależnień od opioidów. Poprawa nastroju i chęć uśmierzenia bólu to dwa główne cele osób przyjmujących opioidy. Jednak szybki rozwój tolerancji na działanie analgetyczne oraz euforyczne, powoduje niekontrolowane przyjmowanie opioidów, pojawienia się ogromnego pragnienia, a w rezultacie dochodzi do rozwoju fizycznego i psychicznego uzależnienia. Zmiany na poziomie receptorowym sprawiają, że podczas odstawienia opioidów pojawiają się objawy abstynencyjne, takie jak: kompulsyjne poszukiwanie narkotyku, bóle mięśni i stawów, biegunka, łzawienie, katar czy nadmierne pocenie. W celu wyeliminowania objawów, zahamowania pragnienia przyjęcia środka odurzającego i zatrzymania mechanizmu błędnego koła wprowadza się kontrolowaną terapię opartą na lekach opioidowych. Należą do nich czysti agoniści, których głównym przedstawicielem jest metadon, częściowi agoniści, przede wszystkim buprenorfina oraz antagonisty receptorów opioidowych. Metadon pobudza receptory opioidowe μ , ale także κ i δ oraz wykazuje antagonizm wobec receptorów NMDA. Ze względu na swój mechanizm działania wywołuje euforię i efekty typowe dla innych opioidów, ale równocześnie znosi objawy odstawiennicze. Ze względu na dłuższy okres półtrwania stabilizuje poziom opioidów we krwi chorego, zmniejsza chęć zażycia innego narkotyku i umożliwia przejście na bezpieczniejsze, kontrolowane przyjmowanie opioidów. Buprenorfina odznacza się złożoną aktywnością, ponieważ jest częściowym agonistą receptora μ , częściowym agonistą receptora κ , bądź wykazuje antagonizm funkcjonalny wobec tego receptora, oraz działa antagonistycznie na receptor δ . Ze względu na swój mechanizm działania, wywołuje słabszą euforię (po podaniu *i.v.*), przejawia mniejsze ryzyko wystąpienia depresji ośrodka oddechowego, a jednocześnie znosi objawy abstynencyjne występujące nawet u silnie uzależnionych pacjentów. Buprenorfina, w porównaniu do metadonu, wykazuje wyższy potencjał bezpieczeństwa, jednak jest mniej skuteczna i nie zawsze może stanowić alternatywę w stosunku do metadonu. Pomimo tego, coraz częściej dostrzega się problemy związane ze stosowaniem metadonu. Przyjmowanie czystych agonistów, jako substytutów, wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia objawów odstawienniczych oraz nadużywania, co może zniechęcać pacjenta do długotrwałej i trudnej terapii. Leczenie oparte na substytucyjnym przyjmowaniu innego opioidu niewątpliwie ma wiele wad, jednak często stanowi dla uzależnionych, jedyną szansę powrotu do stabilnego życia (Bada Math i in. 2018; Bhatia i in. 2010; Wang 2018).

W terapii substytucyjnej bywa stosowany nalokson, czyli antagonisty receptorów opioidowych. Łączony z buprenorfiną oraz metadonem ma za zadanie zapobiegać ich nielegalnemu stosowaniu w celach rekreacyjnych. Przyjmowanie buprenorfiny i metadonu w postaci tabletek nie wywołuje euforii, natomiast iniekcja, wywołuje efekty typowe dla wszystkich opioidów i daje silne odczucie przyjemności (Bhatia i in. 2010). Nalokson znosi to działanie po podaniu dożylnym, a nie wywiera takiego rezultatu po podaniu doustnym ze względu na silny efekt pierwszego przejścia. Niemniej jednak, nalokson stosowany jest przede wszystkim jako antidotum po przedawkowaniu opioidów. Ze względu na antagonizm wobec receptorów opioidowych μ znosi wszystkie symptomy zatrucia opioidami. Podawany jest dożylnie, donosowo lub drogą wziewną, natomiast droga doustna nie jest zalecana, ponieważ jak wcześniej wspomniano, nalokson ulega silnemu efektowi pierwszego przejścia. Skuteczna dawka odwracająca objawy przedawkowania zależy od ilości i rodzaju przyjętego opioidu, powinowactwa naloksonu do receptora μ i stopnia wypierania opioidu, a także od wagi pacjenta, i poziomu przenikania opioidu przez barierę krew-mózg. Warto zauważyć, że podanie naloksonu osobom uzależnionym od opioidów wywoła silne objawy odstawiennicze (m.in. biegunkę, nudności, bóle mięśni, ziewanie, łzawienie), które są wysoce nieprzyjemne, lecz nie zagrażają życiu pacjenta (Boyer 2012).

Kolejnym zastosowaniem substancji wpływających na receptory opioidowe jest wykorzystanie naltreksonu w leczeniu uzależnienia od opioidów, ale także od alkoholu. Naltrekson należy do antagonistów receptorów, szczególnie μ . Alkohol powoduje wydzielanie β -endorfin i enkefalin, które wzmacniają układ nagrody. W wyniku zablokowania receptorów opioidowych, endogenne endorfiny nie mogą połączyć się z receptorem i przyczynić się do nasilenia procesu uzależnienia. Ponadto stosowanie antagonistów receptora μ prowadzi do zmniejszenia wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym, blokady efektu pozytywnego wzmocnienia, a w konsekwencji zmniejszenia pragnienia spożycia alkoholu (Anton 2009).

4. Podsumowanie

W czasach kryzysu opioidowego, w których opioidy często stosowane są bez wyraźnego wskazania, ich przyjmowanie wzbudza wiele wątpliwości. Niewłaściwie zastosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie są jednymi z głównych przyczyn ich ograniczenia w terapii. Ponadto coraz liczniejsze doniesienia o przedawkowaniu i śmierci z powodu zażycia opioidów, również tych stosowanych z zalecenia lekarza, wskazują jakie ryzyko niesie za sobą ich zażywanie. Jednak, zdecydowana większość pacjentów, zwłaszcza onkologicznych, potrzebuje opioidów aby przeciwdziałać bólowi, a ich stosowanie w analgezji śródoperacyjnej stwarza nowe możliwości w leczeniu chirurgicznym. W związku z tym, w obliczu niezaprzeczalnej epidemii opioidów, ich stosowanie wydaje się pociągać za sobą olbrzymie zagrożenie, jednak wciąż nie mamy do dyspozycji innej alternatywy, która byłaby w stanie wyprzeć opioidy z lecznictwa.

5. Literatura

- Al-Hasani R, Bruchas MR (2011) Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology* 115(6): 1363–1381.
- Anton RF (2009) Naltrexone for the Management of Alcohol Dependence. *The New England Journal of Medicine* 359(7): 715–721.
- Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL (2018) Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology* 134: 121-132.
- Bada Math S, Ashwin Mohan, Kumar NC (2018) Opioid substitution therapy: Legal challenges. *Indian Journal of Psychiatry* 60(3): 271–277.
- Bhatia MS, Srivastava S, Rajender G*, Malhotra S, Chaudhary D (2010) Buprenorphine and Naloxone Combination for Opioid Dependence. *Delphi Psychiatry Journal* 13(1): 164-169.
- Boyer EW (2012) Management of Opioid Analgesic Overdose. *The New England Journal of Medicine* 367(2): 146–155.
- Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM i in. (2012) Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *British Journal of Clinical Pharmacology* 75 (1): 60–78.
- Manchikanti L, Kaye AM, Nick Knezevic N i in. (2017) Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 20: 3-92.
- Mattia C, Coluzzi F (2015) A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 19: 507-516.
- Mercadante S (2007) Opioid titration in cancer pain: A critical review. *European Journal of Pain* 11: 823–830.
- Pathan H, Williams J (2012) Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain* 6 (1): 11–16.
- Schug SA (2007) The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 3(5): 717–723.
- Stanley TH (2014) The Fentanyl Story. *The Journal of Pain* 15 (12): 1215-1226.
- Vallejo R, Barkin RL, PharmD2, Wang VC (2011) Pharmacology of Opioids in the Treatment of Chronic Pain Syndromes. *Pain Physician* 14: 343-360.

Wang S (2018) Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. Cell Transplantation: 1-6. Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J (2011) Wybór opioidów i ich dawkowanie w leczeniu bólu. Medycyna po Dyplomie 20 (4): 77-82.

16. Choroby autoimmunologiczne w kontekście dymorfizmu układu immunologicznego u kobiet i mężczyzn

Autoimmune diseases in the context of immune system dimorphism in men and women

Sebastian Mertowski⁽¹⁾, Krzysztof Gosik⁽¹⁾, Ewelina Grywalska⁽¹⁾, Jacek Roliński⁽¹⁾, Wojciech Załuska^(2,3)

⁽¹⁾ Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego, ul. Chodźki 4A 20-093 Lublin

⁽²⁾ Oddział Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

⁽³⁾ Katedra i Klinika Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: Ewelina Grywalska

Sebastian Mertowski: mertowskisebastian@gmail.com

Słowa kluczowe: dymorfizm immunologiczny, choroby autoimmunologiczne, fenotyp immunologiczny

Streszczenie

Choroby autoimmunologiczne są problemem, który jest coraz bardziej zauważalny zarówno przez specjalistów jak i naukowców. Zaburzenie autotolerancji immunologicznej, prowadzić może do dysfunkcji poszczególnych komórek, co w konsekwencji wiązać może się z destruktywnym działaniem na tkankę, organ czy cały układ. Istnieje kilkadziesiąt stanów patologicznych, w których prawdopodobną przyczyną patogenyzy jest zaburzenie funkcjonowaniu a układu immunologicznego. Choroby związane z tego typu zagrożeniem występują w obrębie całej populacji. Jednakże doniesienia z badan klinicznych oraz statystyk często wskazują korelację związaną z możliwością występowania danej choroby ze względu na płeć. W tym kontekście istotnym faktem jest postawienie pytania w jakim stopniu różni się układ immunologiczny kobiet i mężczyzn? Odpowiedź na tego typu pytanie może wskazać jakie czynniki mogą zwiększać prawdopodobieństwo występowania określonej choroby autoimmunologicznej. Niniejsza praca przeglądowa skupiać będzie się na aspekcie różnic jakie występują w układzie odpornościowym, oraz jakim stopniu te różnice mogą wpływać na zaburzenia autotolerancji organizmu.

1. Wprowadzenie

Choroby autoimmunologiczne charakteryzuje się, jako niezdolność organizmu do tolerowania własnych komórek i tkanek, co skutkuje zaburzeniami w reakcjach odpowiedzi immunologicznej przez limfocyty oraz przeciwciała. Prowadzi o nie tylko do patologicznych zmian, ale także dysfunkcji tkanek, których celem jest samo-ukierunkowana odpowiedź immunologiczna. Ta grupa chorób może mieć charakter układowy lub też wpływać na określone narządy lub układy organizmu człowieka np. układ hormonalny, pokarmowy, czy nerwowy. Doniesienia ze Stanów Zjednoczonych wykazują, że choroby autoimmunologiczne są trzecią najczęstszą kategorią chorób w Stanach Zjednoczonych po chorobie nowotworowej i chorobach układu krążenia, dotykają od 5 do 8% populacji lub od 14,7 do 23,5 miliona osób. (National Institutes of Health 2005). W dobie narastającego odsetku osób dotkniętych chorobami autoimmunologicznymi rozpoczęto szczegółowe badania, mające na celu określenie czynników predysponujących do tego typu schorzeń. Etiopatogeneza tej grupy chorób jest wyzwaniem dla współczesnych naukowców, którzy doszukują się tu udziału nie tylko czynników środowiskowych czy genetycznych, ale coraz częściej są one związane również z zaburzeniami równowagi psychicznej np. depresją oraz różnicami w funkcjonowaniu organizmukobiety i mężczyzny. Z badań przeprowadzonych w wielu krajach (Stany Zjednoczone, Anglia, Francja, Dania, Japonia, Chiny czy Indie) wynika, że kobiety wykazują znacznie wyższą predyspozycję do chorób autoimmunologicznych niż mężczyźni. Dotyczy to m. in.

reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Hashimoto, złośliwej anemii, choroby Graves'a, stwardnienia rozsianego czy poliamigrafii reumatoidalnej (Tab. 1.) (Ngo i in 20014).

Tab. 1. Częstość zachorowania kobiet i mężczyzn na choroby autoimmunologiczne

Nazwa choroby	Kobiety	Mężczyźni
Reumatoidalne zapalenie stawów	↑	↓
Stwardnienie rozsiane	↑	↓
Choroba Hashimoto	↑	↓
Cukrzyca typu I	↓	↑
Glomerulopatie	↓	↑
Złośliwa anemia	↑	↓
Choroba Graves'a	↑	↓
Łuszczyca	↓	↑
Zapalenie wątroby	↓	↑

2. Dymorfizm układu odpornościowego i czynniki wpływające na jego zróżnicowanie

Jednym z najbardziej niedocenianych czynników wpływających na częstość zapadnia na choroby autoimmunologiczne jest kondycja oraz zróżnicowanie płciowe układu immunologicznego człowieka. Różnice płci w autoimmunizacji mogą wynikać z różnic między męskim i żeńskim układem odpornościowym (McCombe i Greer, 2013). Takie różnice zostały zaobserwowane i udokumentowane u większości gatunków zwierząt. Dymorfizm płciowy funkcji immunologicznych jest kluczowym elementem, który do tej pory był w dużej mierze ignorowany w rozpoznawaniu chorób autoimmunologicznych oraz w dziedzinie immunoterapii. Różnice te wpływają zarówno na wrodzone, jak i adaptacyjne odpowiedzi immunologiczne, co prowadzi do znacznej różnorodności funkcjonalnej u kobiet i mężczyzn. Zmiany płci obejmują liczbę i aktywność komórek, a także sygnały wewnątrzkomórkowe i pozakomórkowe, które kierują dwiema gałęziami odporności. Limfocyty T, limfocyty B i komórki naturalnych zabójców (NK ang. *Natural killers*) zawierają limfocyty układu odpornościowego. Cytokiny wydzielane przez limfocyty T, w tym IL-2, IL-4, IL-10, interferon (np. IFN γ) i czynnik martwicy nowotworu (TNF α ang. *tumor necrosis factor*), leżą u podstaw odporności komórkowej, w której pośredniczy komórka. Limfocyty B wytwarzają przeciwciała IgG i IgM przeciwko obcym antygenom w celu uzyskania adaptacyjnych odpowiedzi immunologicznych stymulowanych przez te cząsteczki (Pelfrey i in. 2002) Komórki NK są efektorami komórkowej, wrodzonej odporności. W przypadku wrodzonych mechanizmów odporności samice posiadają komórki prezentujące antygen (APC ang. *Antigenpresenting cel*), które wykazują silniejszą prezentację antygeny, oraz posiadają neutrofile i makrofagi obdarzone wyższą aktywnością fagocytarną i wykazują zwiększoną częstotliwość obu progenitorów i dojrzałych komórek limfatycznych dojrzałej grupy 2 (ILC ang. *innatelymphoidcells*), które są kluczowymi regulatorami odpowiedzi zapalnych typu 2. Przeciwnie, samce wykazują zwiększoną liczbę komórek NK. W kontekście odpowiedzi nabytej, całkowita liczba limfocytów u mężczyzn i kobiet jest taka sama, zmiany dotyczą jedynie liczby podtypów limfocytów. Samice wykazują wyższą liczbę limfocytów T CD4 + związaną ze zwiększonym stosunkiem limfocytów T CD4 + / CD8 +, wraz z częstością występowania Th2 i większą proliferacją i cytotoksycznością limfocytów T. Po okresie menopauzy kobiety mają zmniejszoną liczbę limfocytów B i pomocniczych limfocytów T. Przeciwnie, mężczyźni mają wyższe liczby komórek CD8 + i Treg związane z dominacją Th1, niższe liczby limfocytów B i podstawowe poziomy immunoglobulin wraz ze słabszymi odpowiedziami przeciwciał (Rys.1.). Liczba limfocytów B nie różni się między płciami, jednak kobiety wytwarzają wyższe poziomy krążących przeciwciał niż mężczyźni, co może leżeć u podstaw ich skłonności do wytwarzania wyższych poziomów autoprzeciwciał w chorobach autoimmunologicznych. Rzeczywiście, samice mają podwyższony poziom IgM w porównaniu do ich męskich odpowiedników. Podczas gdy dane dotyczące komórek NK są ograniczone, w porównaniu z mężczyznami, płodne samice mają zmniejszoną aktywność cytotoksyczną komórek NK, ale kobiety z przedwczesną menopauzą mają większą liczbę komórek NK. Kobiety wytwarzają silniejsze

humoralne i komórkowe odpowiedzi immunologiczne na antygen niż mężczyźni. Badania na ludziach sugerują, że kobiety wytwarzają wyższy poziom limfocytów T CD4+ w odpowiedzi na immunizację. Co więcej, odpowiedź przeciwciał u samic jest większa niż u mężczyzn po szczepieniu przeciw grypie, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, różyczce i tężcowi. W niektórych przypadkach niepożądane efekty w odpowiedzi na immunizację można zaobserwować u kobiet bez znaczącej odpowiedzi humoralnej ((Cook, 2008; Shohat i wsp., 2000; Capone, 2018).

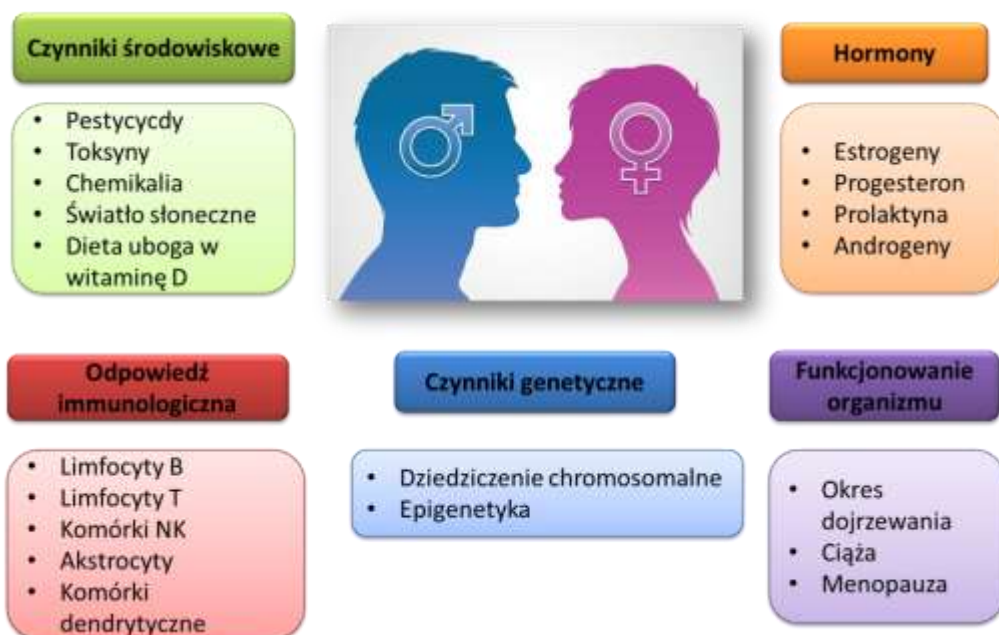
Odpowiedź wrodzona u kobiet	Odpowiedź wrodzona u mężczyzn
↑ Prezentacja antygenów przez DC	↑ Liczba komórek NK
↑ Produkcja INF przez DC	↑ Mobilność i aktywność przeciwapalna neutrofilii
↑ Aktywność fagocytarna makrofagów i neutrofilii	
↑ Ilość ILC's	

Odpowiedź nabyta u kobiet	Odpowiedź nabyta u mężczyzn
↑ Ilość limfocytów T CD4+	↑ Ilość limfocytów T CD8+
↑ Aktywacja i proliferacja limfocytów T CD4+/CD8+	↑ Ilość limfocytów Treg
↑ Produkcja INF przez limfocyty T CD4+	↑ Produkcja IL-17 przez limfocyty T CD4+
↑ Aktywność cytotoksyczna limfocytów T CD8+	↑ Komórek Th1
↑ Proporcja CD4+/CD8+	↓ Ilość limfocytów B
↑ Komórek Th2	↓ Ilość immunoglobulin



Rys. 1. Dymorfizm układu odpornościowego człowieka (zmienione na podstawie Capone, 2018)

Źródłem każdej choroby autoimmunologicznej jest zakłócenie tolerancji immunologicznej na własne antygeny. Proces ten jest silnie związany z genami ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, ang. *humanleukocyteantigen*), których kodowane wysoko wyspecjalizowane białka są elementem głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC (ang. *major histocompatibilitycomplex*) obecnych na powierzchni wszystkich komórek jednojądrzastych i podlegają dziedziczeniu. Dzięki genetycznej zmienności zdolności do prezentowania antygenów warunkowana jest również zmienność odpowiedzi immunologicznej (Mackay 2001). Dużą rolę odgrywa zatem uwarunkowania i skłonności rodzinne do chorób autoimmunologicznych. Często pomijanym, aczkolwiek bardzo istotnym czynnikiem jest obecność lub nieobecność chromosomu Y determinującego płeć człowieka, który wpływa na ryzyko wystąpienia reakcji autoimmunizacyjnych. Molekularny punkt widzenia na dymorfizm odpornościowy jest również niezwykle intrygujący. Wiele kluczowych genów związanych z odpornością, takich jak FOXP3 i CD40L, znajduje się na chromosomie X, a liczne połączone z X geny komórek T przenoszą elementy odpowiedzi estrogenowej (ERE) w ich promotorze. W związku z tym limfocyty T od kobiet mogą wykazywać zależną od płci sygnaturę charakteryzującą geny efektorowe zapalne / cytotoksyczne, takie jak IFN- γ , granulozyna (GNLY), granzym A (GZMA), RIGI, LT β , IL12R β 2, OAS1, IF16, X3CL1, CX3CL2. oraz cytokiny IL-15 i IL-16. Dlatego chromosom X może być odpowiedzialny, przynajmniej częściowo, za immunologiczną przewagę samic (Ngo i in. 2014)



Rys. 1. Czynniki wpływające na predyspozycje chorób autoimmunologicznych u kobiet i mężczyzn (zmienione na podstawie Ngo, 2014.)

Ryzyko zachorowania na choroby autoimmunologiczne nie jest jedynie warunkowane przez genetykę. Istotną rolę odgrywają tutaj również czynniki środowiskowe takie jak: ekspozycja na czynniki zakaźne, chemikalia, metale ciężkie, toksyny czy ksenobiotyki. Badania pokazują również, że predyspozycja do tego typu schorzeń może zależeć także od składników i zróżnicowania spożywanych przez człowieka pokarmów, np. monodieta czy niedobory witamin (zwłaszcza witaminy D). Środowisko naturalne stanowi również swoistego rodzaju ochronę przed rozwojem chorób autoimmunologicznych. Zmniejszona ekspozycja na światło słoneczne, zarówno podczas okresu dzieciństwa, jak i dorosłości powoduje zwiększenie predyspozycji do autoimmunizacji organizmu człowieka. Różnorodny stopień narażenia na czynniki środowiskowe, wywołuje zróżnicowaną odpowiedź immunologiczną i może się przyczyniać do różnic płciowych w przypadku autoimmunizacji.

Nie bez znaczenia jest tutaj również prawidłowe funkcjonowanie organizmu kobiety i mężczyzny. Większość różnic zauważalna jest w aspekcie funkcji reprodukcyjnych organizmu. Zmiany dotyczą okresu dojrzewania zarówno chłopców jak i dziewcząt oraz okresu ciąży i menopauzy u kobiet. Wiąże się to z prawidłowym funkcjonowaniem układu hormonalnego u osobników. Dotyczy to poziomu produkowanych androgenów (np. testosteron), będących sterydowymi hormonami płciowymi o działaniu maskulinizującym, występujących w dużych ilościach u mężczyzn oraz bardzo niskich stężeniach u kobiet. Odpowiedzialne są one za kształtowanie się męskich narządów płciowych, wtórnych cech płciowych (takich jak budowa ciała, tembr głosu czy rodzaju owłosienia), a także wpływa na spermatogenezę i anabolizm organizmu poprzez zwiększanie masy mięśniowej. Zaburzenia ilości androgenów u kobiet powoduje nie tylko zmiany w ich wyglądzie, ale także powoduje zaburzenia płodności. Funkcjonowanie kobiet determinuje znacznie więcej różnorodnych hormonów takich jak estrogen, progesteron czy prolaktyna, których zaburzenia mogą powodować zwiększona tendencje do chorób autoimmunologicznych.

Na zróżnicowanie się i funkcjonowanie DC wpływają także hormony, takie jak prolaktyna, progesteron i glukokortykoidy, które powodują fenotyp prozapalny lub tolerogenny. Niski poziom estrogenu, podobnie jak w fazie lutealnej, sprzyja polaryzacji Th1 komórek T CD4+ związanych ze

zwiększoną produkcją IFN- γ , reakcją na IL-12 poprzez aktywację STAT-4 i proliferacją T. Odwrotnie, wysoki poziom estrogenów, znajduje się w fazie folikularnej i podczas ciąży podtrzymują odporność zależną od Th2, charakteryzującą się zależnością od IRF-1 redukcją IFN- γ , indukcją IL-4 i Trebaminadepresjonującymi PD-1 związanymi ze zmniejszoną odpowiedzią Th17. Niemniej jednak estrogen wraz z innymi czynnikami może bezpośrednio stymulować komórki Th17 indukujące produkcję IL-17 (68). Zatem samice wykazują aktywowane i proliferujące limfocyty T CD4⁺ i CD8⁺, charakteryzujące się preferencyjnym wytwarzaniem IFN γ i wysoką aktywnością cytotoksyczną, podczas gdy samce wykazują komórki T wytwarzające IL-17. (Straub 2007)

3. Receptory TLR w chorobach autoimmunologicznych a płęć

Nie swoista odpowiedź immunologiczna na infekcje, adiuwanty, urazy fizyczne, bądź sygnały z wnętrza organizmu uruchamiana jest m.in. dzięki rozpoznawaniu konkretnych wzorców sugerujących stan patologiczny. Rozpoznanie te dokonuje się za pomocą tzw. Receptorów Toll-podobnych (TLR). Rozpoznanie przez TLR czynnika infekcyjnego lub autoantygeny (antygenów) na komórkach prezentujących antygen, takich jak makrofagi lub komórki dendrytyczne, inicjuje kaskadę reakcji prozapalnych obejmujących produkcję czynnika TNF- α i IL-1 β oraz czynników transkrypcyjnych MyD88 i czynnika jądrowy (NF) - κ B powodujący ostrą odpowiedź zapalną. Sygnalizacja TLR generuje również odpowiedź Th1 z powodu transkrypcyjnej indukcji IFN- γ przez MyD88, NF- κ B, indukowaną IL-12. Sygnalizacja TLR nie tylko indukuje skierowaną przeciwko Th1 odporność w odpowiedzi na infekcję, ale także dostarcza silny negatywny sygnał zapobiegający rozwojowi komórek Th2. Wyjątkiem jest sygnalizacja TLR2, która zwiększa odpowiedź Th2, a IL-10 hamuje odpowiedź immunologiczną Th1 (Fairweather 2008).

4. Podsumowanie

Zrozumienie mechanizmów stojących za częstszym występowaniem pewnych typów chorób autoimmunologicznych u kobiet i u mężczyzn wymaga jeszcze wielu badań pozostaje nieuchwytnie. Stwierdzić jednak można, że choroby autoimmunologiczne dominujące u mężczyzn zwykle manifestują się klinicznie przed 50 rokiem życia i charakteryzują się ostrym stanem zapalnym i odpowiedzią typu Th1, natomiast u kobiet choroby związane z zaburzeniem autotolerancji które występują we wcześniejszym okresie życia, oraz ich patogenezą jest prawdopodobnie zależna od przeciwciał. (Fairweather 2008). Różnice płci w autoimmunizacji mogą wynikać z różnic między męskim i żeńskim układem odpornościowym. mają osłabienie odporności w porównaniu do kobiet i jest to związane z męską aktywnością seksualną (McKean i Nunney, 2005). Kobiety wykazują zwiększoną reaktywność immunologiczną (Hewagama i wsp., 2009), a ta większa immunokompetencja może przekładać się na większą odporność na choroby zakaźne i niektóre choroby niezakaźne. Jednak jest możliwe, że ta większa reaktywność immunologiczna powoduje, że kobiety są bardziej podatne na rozwój chorób autoimmunologicznych.

5. Literatura:

- Capone GT, Chicoine B, Bulova P, I in. (2018) Co-occurring medical conditions in adults Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines. *American Journal of medical genetics.* (176A):116–133.
- Cook IF 9 (2008) Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine* 23 (29-30) 3551-3555
- Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. (2008) Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol.* 2008 Sep;173(3):600-9.
- Hewagama A, Patel D, Yarlaga S, I in. (2009) Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. *Genes and Immunity* (10), 509-516.
- Pelfrey CM, Cotleur AC, Lee JC, i in. (2002) Sex differences in cytokine responses to myelin peptides in multiple sclerosis. *Neuroimmunology.* 130, 211–223.
- Shohat T, Green MS, Nakar O, i in. (2000) Gender differences in the reactogenicity of measles-mumps-rubella vaccine. *Israel Medical Association Journal* 2(3): 192-195

- Straub RH, (2007) The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr. Rev.* 28, 521–574.
- Mackay, I.R., 2001. Tolerance and autoimmunity. *West J. Med.* 174, 118–123.
- McCombe PA, Greer JM, (2013) Sexual dimorphism in the immune system. *The Autoimmune Diseases: Fifth Edition* 319-328
- McKean KA, Nunney L (2005) Bateman's principle and immunity: Phenotypically plastic reproductive strategies predict changes in immunological sex differences. *Evolution* 59(7) 1510-1517.
- National Institutes of Health., The Autoimmune Diseases Coordinating Committee (2005) Report to Congress, Progress in Autoimmune Diseases Research, www.niaid.nih.gov/sites/default/files/adccfinal.pdf (22.12.2018)
- Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA (2014) Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in Neuroendocrinology* (35) 347-369
- Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y (2007) *Autoimmunity Reviews* (6) 366-372

17. Wpływ działania wybranych składowych układu immunologicznego na układ nerwowy oraz zachowanie człowieka

The effect of selected components of the immune system on the nervous system and human behavior

Sebastian Mertowski⁽¹⁾, Krzysztof Gosik⁽¹⁾, Ewelina Grywalska⁽¹⁾, Jacek Roliński⁽¹⁾, Wojciech Załuska^(2,3)

⁽¹⁾ Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego
ul. Chodźki 4A 20-093 Lublin

⁽²⁾ Oddział Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

⁽³⁾ Katedra i Klinika Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: Ewelina Grywalska

Sebastian Mertowski: mertowskisebastian@gmail.com

Słowa kluczowe: układ nerwowy, układ immunologiczny, mediatory prozapalne

Praca subsydiowana z grantu naukowego NCN nr UMO-2016/23/B/NZ6/02844.

Streszczenie

W obiegowej opinii istnieje przekonanie, że to właśnie układ nerwowy jest odpowiedzialny za prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu zwierząt, w tym również człowieka. Jednakże nie zawsze podkreśla się rolę innych składowych organizmu, które zaangażowane są w zbieranie i przekazywanie informacji, wpływając na centralny i obwodowy układ nerwowy. Na przestrzeni ostatnich lat bardzo intensywnie rozwija i powiększa się nasza wiedza na temat roli wpływu układu odpornościowego na życie zdrowie człowieka, a także jego współpracy z OUN i CUN.

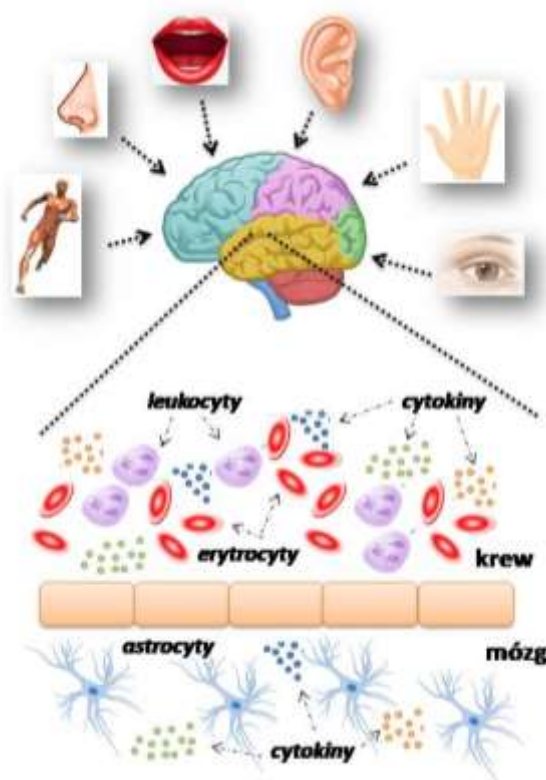
Odpowiada on nie tylko za walkę z infekującymi nas patogenami, co wiąże się z wydzielaniem konkretnych mediatorów mających wpływać nie tylko na atakującego intruza, ale w sposób pośredni lub bezpośredni również na komórki ludzkiego organizmu. Wpływ tych czynników jak i całej odpowiedzi immunologicznej, nasuwa pytanie: jaki wpływ ma układ immunologiczny na działanie układu nerwowego oraz czy szereg działań związanych z odpowiedzią immunologiczną może wpływać na zachowanie człowieka?

1. Wstęp

Obwodowy i centralny układ nerwowy składają się z heterogenicznej populacji komórek, które reagują na wydzielane przez organizm człowieka neuroprzekaźniki oraz cytokiny. Zaangażowane są ponadto w odpowiedź organizmu na zaburzenia homeostazy oraz podobnie jak układ odpornościowy, posiadają zdolności do wytwarzania swoistych dla tych układu komórek pamięci. Odkrycia ostatnich lat sugerują, iż istnieje kilka sposobów oddziaływania układu immunologicznego na układ nerwowy (Kipnis 2018).

Kiedy jesteśmy chorzy, bądź cierpimy na drobne przeziębienie lub poważniejszą chorobę zakaźną, czujemy się słabi i śpiący, a nasz apetyt jest pogorszony. Infekcje w różnym stopniu mogą oddziaływać na organizm oraz nasze zachowanie. U dzieci choroba może powodować, że są one bardziej skłonne do przebywania z innymi osobami, które mogą się nimi zaopiekować, natomiast u dorosłych ta sama infekcja może skutkować zachowaniem i skłonnością do odizolowania się. I chociaż miejsce infekcji oraz obwody modulujące u dzieci jak i dorosłych są podobne, to mogą różnić się w wystarczającym stopniu, aby zmienić swoje przejawy behawioralne. Jednakże w obu przypadkach cząsteczki pochodzące z komórek odpornościowych mogą być uważane za potencjalne modulatory funkcji mózgu a w konsekwencji zachowania (Kipnis 2018). Podobnie upośledzona lub dysfunkcyjnalna odporność może prowadzić do nietypowych konsekwencji. Rozległe sygnały

immunologiczne skierowane na neurony mogą być odbierane przez komórki mikrogleju, które regulują funkcję neuronalną mózgu (Rysunek 1) (Kipnis 2018).



Rys. 1. Interakcje składowych układu immunologicznego oraz ich wpływ na mózg po przekroczeniu bariery krew-mózg.

2. Cytokiny jako stymulatory układu nerwowego

Cytokiny to małe cząsteczki sygnałowe wydzielane przez wiele typów komórek, w tym śródbłonek, limfocyty, astrocyty, mikrogleje i neurony. Są one klasyfikowane w rodzinach, a głównymi są interleukiny (IL), czynnik martwicy nowotworów (TNF ang. tumor necrosis factor), interferony (IFN) i chemokiny. Chemokiny są cytokinami, które wykazują właściwości chemoatrakcyjne i zostały eksperymentalnie zademonstrowane jako neuromodulatory (Adler 2005). Są one denominowane i klasyfikowane przez liczbę i pozycję reszt cysteinowych na ich N-końcowym końcu, zgrupowane w czterech rodzinach: CC, CXC, CX3C i XC. Cytokiny na ogół wykazują duży stopień nadmiarowości i oraz plejotropizm, czyli każda molekula może oddziaływać z wieloma różnymi receptorami. Receptory cytokin znajdują się w podwzgórz, jądrze półleżącym, hipokampie, wzgórz, kory mózgowej i mózdzku. Podobnie jak receptory dla neuroprzekaźników, receptory cytokin mają rozkład regionalny w mózgu. Cytokiny i chemokiny są wydzielane przez astrocyty i mikroukłady w rozwoju płodu ludzkiego, co sugeruje rolę chemokin w modulacji rozwoju układu nerwowego (Razale 2002).

Sygnalizacja poprzez wydzielanie małych cząsteczek jest cechą charakterystyczną układu nerwowego i odpornościowego. Neuroprzekaźniki, oraz cytokiny wpływają na komórki docelowe poprzez receptory powierzchniowe, a także przez inne mechanizmy molekularne. Receptory cytokin są obecne w neuronach i populacjach komórek glejowych w odrębnych obszarach mózgu. Powyższe stwierdzenie pozwala sądzić, że cytokiny są zaangażowane w dwukierunkową sygnalizację między

ośrodkowym układem nerwowym a obwodowym układem odpornościowym i odgrywają rolę w procesach poznawczych (Dantzer 2008, Vitkovic 2000).

Cytokiny są obecne w niskich stężeniach w układzie nerwowym w warunkach fizjologicznych, ale zwiększają się do setek razy w przypadku stanów patologicznych. Niestymulowane ludzkie komórki mikrogleju mózgu ekspresjonują IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, TNF, CCL2, CCL3 i CCL4 (Lee 2002) TNF jest wydzielany głównie przez mikrogleje i uważa się, że reguluje aktywację mikrogleju (Fenger 2006) Ponadto cytokiny IL-1, IL-6 i TNF są zaangażowane w molekularne i komórkowe mechanizmy złożonych procesów poznawczych, takich jak uczenie się i pamięć (Deak 2007, Yirmiya 2011)

Długotrwałe wzmacnianie jest długotrwałym wzrostem skuteczności synaptycznej, która jest uważana za ważny podstawowy mechanizm uczenia się i tworzenia pamięci. Pamięć epizodyczna u ludzi i nawigacja przestrzenna u szczurów to pamięć i ćwiczenia oparte na hipokampie. Hipokamp jest ważny dla tworzenia pamięci, która jest rozprawdzana w obszarach korowych.

Co więcej, IL-1 β reguluje neurogenezę dzięki dostępności tryptofanu przez hamowanie szlaku kinureninowego i hamuje różnicowanie neuronów serotonergicznym w hipokampie. Podawanie niskich dawek IL-1 β laboratoryjnym szczurom na dobę przed testem zawierającym paradigmaty aktywnego unikania (szczury mogą naciskać dźwignię, aby zapobiec nieuchronnemu wstrząsowi- odpowiedź unikania lub zakończyć szok po jego rozpoczęciu- odpowiedź ucieczki), zwiększała liczbę odpowiedzi unikowych u tych osobników (odpowiedź ta obejmuje hipokamp), ale nie miała wpływu na ucieczkę odpowiedzi (niezależna od hipokampa). Ponadto przeprowadzono również badania, w których ustalono, że układ dopełniacza odgrywa rolę w neurogenzie, gdzie zaangażowany jest receptor 2 (CR2), którego rolę określono jako niezbędny do stymulacji neurogenzie w hipokampie (Arisi 2014).

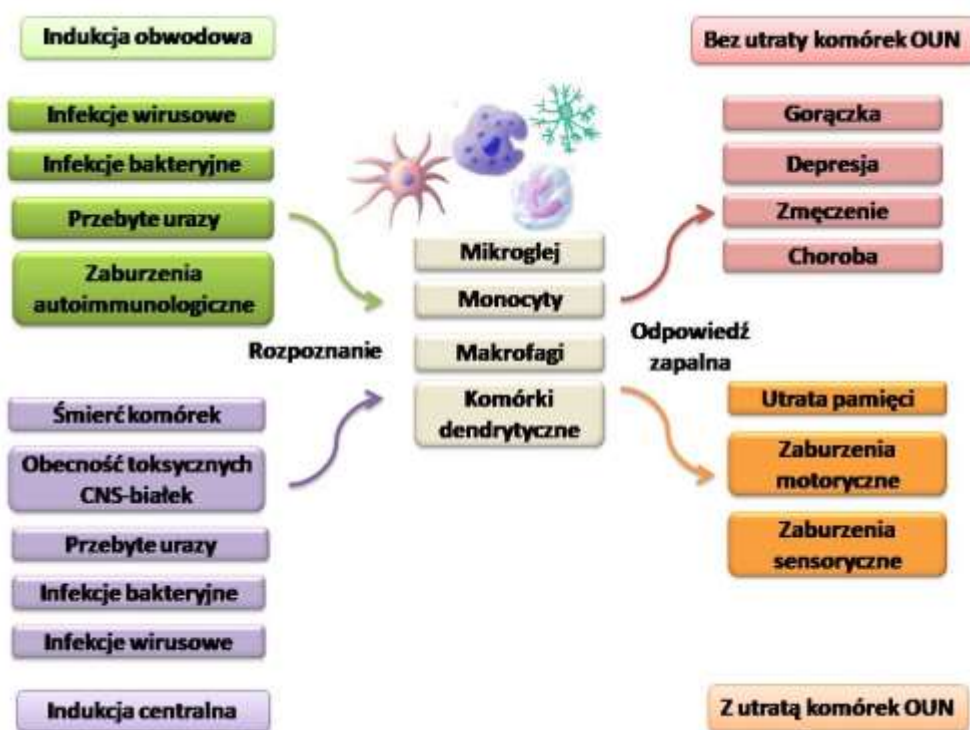
3. Mediatory w epilepsji

Tkanka nerwowa w procesach zapalnych, w tym aktywacja mikrogleju i astrocytów oraz ekspresja i wydzielanie cytokin i pokrewnych cząsteczek, została opisana u pacjentów z epilepsją, a także w modelach eksperymentalnych padaczki. Po stanie padaczkowym, ostre i utajone fazy uszkodzenia charakteryzują się wzajemnie powiązаныmi procesami neuroplastyczności, zapalenia neuroin i śmierci komórek. Na przykład w hipokampie szczura obserwowano wzrost stężenia IL-1 β 24 godziny po wywołanym kwasem kainowym (Vezzani 1999) Ponadto, po napadach indukowanych kwasem kainowym poziomy mRNA dla białek IL-6, IL-6R i gp130 były znacznie zwiększone w hipokampie. Podobnie, podwyższone poziomy wielu cytokin, takich jak IL-6, TNF, IL-2, IL-4, IFN- γ i IL-1 β , można wykryć w surowicy uzyskanej po napadach padaczkowych u pacjentów z padaczką. Również podwyższony poziom interleukiny 6 (IL-6) mierzono w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z epilepsją po napadach (Sinha 2008, Peltola 2000), natomiast poziomy sIL-6R były zmniejszone (Lehtimäki 2004). Zarówno IL-6, jak i CCL2 są podwyższone w korze skroniowej u pacjentów pediatrycznych z rodzin z epilepsją (Choi 2009). W związku z tym że te cytokiny występują w znacznych stężeniach określa się je jako biomarkery w epilepsji. Współczesny pogląd na rolę cytokin jako neuromodulatorów wyłania się z badań na ludziach i manipulowania eksperymentalnymi zwierzętami. Zaproponowano, że chemokiny działają jako trzeci główny system neuromodulatorów wraz z neuroprzekaznikami i neuronami peptydy (Adler 2005).

4. Wpływ odpowiedzi immunologicznej na zachowanie człowieka w wyniku infekcji

Rozpoznanie infekcji jest pierwszym i najbardziej krytycznym krokiem wypracowanie odpowiedniej odpowiedzi fizjologicznej w celu zwalczania infekcji i zainicjowania odpowiednich zmian w zachowaniu (Rysunek 2). Rozpoznanie patogenów przez monocyty i komórki dendrytyczne jest mediowane przez kilka klas receptorów wspólnie określanych jako receptory rozpoznające wzorce (PRR ang. *Pattern recognition receptors*). W przeciwieństwie do receptorów dla cytokin, czynniki zakaźne wykazują różnorodne wzory cząsteczkowe związane z patogenami (PAMP ang. *pathogen associated molecular patterns*) rozpoznawane przez receptory rozpoznawania wzorców. PRR są wyrażane zarówno na powierzchni (np. TLR-4, ang. *Toll-like receptor -4*) i w cytoplazmie

(np. wiążące nukleotyd domeny- podobne do NOD). Natomiast wyżej wymienione receptory związane są z funkcjonowaniem wrodzonej odporności głównie makrofagów i komórek dendrytycznych. Komórki te inicjują i namnażają odpowiedź zapalną, stymulując syntezę i uwalnianie różnych cytokin. Gdy infekcja wystąpi na obrzeżach, zarówno cytokiny, jak i toksyny bakteryjne dostarczają tę informację do mózgu za pomocą zarówno humoralnych, jak i neuronalnych dróg komunikacji. Na przykład, wiązanie PRR może prowadzić do aktywacji aferentnego nerwu błędnego, który przekazuje sygnały neuronalne przez niższy rdzeń mózgu (*nucleus tractus solitarius*) do wyższych ośrodków mózgu, takich jak podwzgórze i ciało migdałowate. Cytokiny mogą również docierać do mózgu bezpośrednio przez przeciekanie przez barierę krew-mózg poprzez narządy okołozębowe lub przez syntezę w mózgu, tworząc w ten sposób lustrzane odbicie środowiska cytokin w obwodowym układzie nerwowym. Chociaż wszystkie komórki w mózgu są zdolne do inicjowania wydzielania cytokin, mikroglej ma wczesną odpowiedź na nadchodzące bodźce neuronalne i humoralne. Hamowanie prozapalnych cytokin, które są indukowane po zakażeniu bakteryjnym, blokuje pojawianie się zachowań chorobowych (McCusker 2016).



Rys. 2. Bodźce odbierane przez układ immunologiczny wraz z odpowiedzią immunologiczną na ich wpływ na funkcjonowanie organizmu

Niezależnie od rodzaju infekcji, reakcja zapalna jest krytyczna dla wywołania zmian w zachowaniu. Te zmiany behawioralne, choć towarzyszą im zmiany fizjologiczne, takie jak gorączka, nie są bezpośrednią reakcją na te reakcje fizjologiczne. Przeciwnie, prozapalna ekspresja cytokin jest niezbędna do zmiany behawioralnej. Zachowania chorobowe zależne od cytokin. Symptomy choroby są wywoływane przez wiele czynników zapalnych, wyraźnie pokazując powszechność choroby zależnej od cytokin. Tam gdzie są dostępne, inne rodzaje zachowań wywołane przez aktywację immunologiczną obejmują (ale nie ograniczają się do) zmęczenie, depresję i zachowania specyficzne dla gatunku, takie jak grzebanie. Ponieważ zachowanie jest kontrolowane przez funkcję neuronów, zmiany behawioralne związane z infekcją są wynikiem bezpośredniej interakcji prozapalnej cytokiny z neuronami. Spośród omawianych cytokin, TNF, IL-1 lub oba są

wymagane do rozwoju choroby i zachowań podobnych do depresji. Inne cytokiny, w tym IFN γ , IFN α , IFN β i IL-6 (prawdopodobnie także prostaglandyny) są niezbędne do zmiany zachowania, ale nie mogą bezpośrednio wywoływać tych reakcji behawioralnych. Te późniejsze prozapalne cytokiny wydają się odgrywać rolę wzmocniaczy centralnych odpowiedzi inicjowanych przez TNF α lub IL-1 β . Natomiast jeśli chodzi o receptory TLR i Nods wiadomo, iż wywołują zmiany behawioralne, ale zdolność do przypisywania ostatecznej roli każdego receptora nie jest jeszcze do końca poznana (McCusker 2016).

5. Stres i depresja jako wynik dysfunkcji układu immunologicznego

Przewlekły stres, poprzez inicjowanie zmian w osi podwzgórze-przysadka-nadnercze i układ odpornościowy, działa jako czynnik wyzwalający lęk i depresję. Zarówno eksperymentalne jak i kliniczne dowody wskazują, że wzrost stężeń prozapalnych cytokin i glukokortykoidów, jak ma to miejsce w chronicznie stresujących sytuacjach i depresji, przyczynia się do zmian behawioralnych związanych z depresją. Defekt funkcji serotonergicznego jest związany z hiperkortyzolemią i wzrostem prozapalnych cytokin towarzyszących temu schorzeniu. Glukokortykosteroidy i prozapalne cytokiny zwiększają konwersję tryptofanu do kinu reniny, a oprócz wynikającego z tego zmniejszenia syntezy serotoniny mózgu, prowadzi to do powstawania neurotoksyn, takich jak kwas chinolinowy czy agonisty glutaminianu, co przyczynia się do wzrostu apoptozy astrocytów, oligodendrogleju i neuronów. Maes i współpracownicy donieśli, że ilość głównej prozapalnej cytokiny, jaką jest IL-6, wzrastała we krwi pacjentów ze zdiagnozowaną depresją (Maes 1995). Dla badaczy było również oczywiste, że około 45% pacjentów leczonych prozapalnymi cytokinami IFN- α rozwinęło główne objawy depresji, które kończą się po wycofaniu cytokin (Quan 2008). Ostatnio kompleksowa meta-analiza pacjentów z depresją, obejmująca 24 badania wybranych 9 cytokin wykazała, że tylko podstawowe poziomy IL-6 i TNF zostały znacząco podniesione

(Dowlati 2009). Takie kliniczne obserwacje sugerują, że prozapalne cytokiny przyczyniają się do głównych objawów tego schorzenia. Znaczenie hipotezy stanów zapalnych w depresji leży u podstawy zwiększania możliwości działania leków psychotropowych, które zwalczają będą centralne działanie przeciwzapalne w organizmie człowieka (Leonard 2010).

6. Otyłość indukowana przez dietę wysokotłuszczową jest związana ze zwiększonym wejściem komórek immunologicznych do ośrodkowego układu nerwowego

Nie tylko infekcje, czy zaburzenia neuronalne mogą powodować zwiększoną aktywność współpracy układu immunologicznego z układem nerwowym. Jednym z czynników, który może wpływać na zwiększenie zdolności przenikania komórek układu odpornościowego jest otyłość. Schorzenie to jest głównie związane z przewlekłym zapaleniem o małej złośliwości w tkankach obwodowych, spowodowanym częściowo przez rekrutację zapalnych naczyń do tkanki tłuszczowej. Badania na modelach gryzoni wykazały również zwiększony stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) podczas otyłości. Przeprowadzono również badania na modelu zwierzęcym, którego celem było ustalenie, czy otyłość jest związana z rekrutacją obwodowych komórek immunologicznych do OUN. Badacze zastosowali model chimeryzmu szpiku kostnego, aby śledzić wejście obwodowych komórek odpornościowych znakowanych przez białko zielonej fluorescencji (GFP, ang. green fluorescent protein) do OUN. Za pomocą cytometrii przepływowej dokonano ilościowego oznaczenia liczby komórek immunologicznych wykazujących fluorescencję GFP+. W wyniku tych ustaleń wykazano wyższy odsetek wyznakowanych komórek rekrutowanych do OUN myszy karmionych dietą wysokotłuszczową w porównaniu do organizmów kontrolnych, karmionych dietą standardową. Karmienie wysokotłuszczowe prowadziło do otyłości związanej z 30% wzrostem liczby komórek GFP + w OUN w porównaniu z myszami kontrolnymi. Immunohistochemia dodatkowo potwierdziła wzrost liczby komórek GFP + w OUN grupy karmionej wysokotłuszczowo, a także wskazała, że 93% zrekrutowanych komórek znaleziono w miąższu i miało gwiaździstą morfologię. Te wyniki wskazują, że obwodowe komórki immunologiczne mogą być rekrutowane do OUN w otyłości i mogą przyczyniać się do odpowiedzi zapalnej (Buckman 2014).

7. Podsumowanie

Liczne dane literaturowe i przeprowadzone badania potwierdzają, że składowe układu immunologicznego wpływają w sposób pośredni lub bezpośredni na układ nerwowy człowieka oraz na jego procesy życiowe i zachowanie. Fizjologiczne funkcje hipokampa w procesach pamięciowych i uczeniu, opierają się na neurotransmiterach, neuropeptydach oraz neuromodulatorach, takich jak cytokiny, czy hormonach (kortyzol), które stymulują oba procesy u człowieka. Kluczowa rola cytokin i chemokin w patogenezie i przebiegu epilepsji, czyni je dodatkowym celem wczesnej interwencji terapeutycznej w epileptogenezie po urazie ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto badania naukowe wykazały także, że długotrwały, przewlekły stres i depresja są postrzegane jako wynik dysfunkcji układu immunologicznego, które doprowadzają do zmian w osi podwzgórze-przysadka-nadnercze. Wykazano również, że zwiększona migracja komórek immunologicznych do ośrodkowego układu nerwowego jest spowodowana przez otyłość indukowaną przez dietę wysokotłuszczową.

8. Bibliografia

- Adler MW, Geller EB, Chen X, i in. (2005) Viewing chemokines as a third major system of communication in the brain. *AAPS J* 7: 865–70.
- Arisi GM (2014) Nervous and immune systems signals and connections: Cytokines in hippocampus physiology and pathology *Epilepsy Behav.* 38:43-7
- Buckman LB, Hasty AH, Flaherty DK i in. (2014) Obesity induced by a high-fat diet is associated with increased immune cell entry into the central nervous system. *Brain, Behavior, and Immunity* 35:33-42
- Choi J, Nordli D, Alden T i in. (2009) Cellular injury and neuro-inflammation in children with chronic intractable epilepsy. *Journal Neuroinflammation* 6:38.
- Deak T. (2007) From hippocampus to dorsal horn: the pervasive impact of IL-1 on learning and memory spans the length of the neuroaxis. *Brain Behav Immun* 21:746–7.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, i in. (2009) A meta-analysis of cytokines in major depression *Biol Psychiat.* Epub.
- Fenger C, Drojdahl N, Wirenfeldt M, i in. (2006) Tumor necrosis factor and its p55 and p75 receptors are not required for amonal lesion-induced microgliosis in mouse fascia dentata. *Glia* 54:591–605.
- Jacobs BL (2002) Adult brain neurogenesis and depression. *Brain Behav Immun* 16:602–9.
- Johansson S, Price J, Mado M. (2008) Effect of inflammatory cytokines on major histocompatibility complex expression and differentiation of human neural stem/progenitor cells. *Stem Cells* 26:2444–54.
- Kipnis J (2018) Immune system: The “seventh sense”. *Journal of Experimental Medicine* 215 (2): 397
- Lee YB, Nagai A, Kim SU. (2002) Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res* 69:94–103.
- Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, Hurme i in. (2004) Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol* 152:121–5.
- Maes M, Meltzer H, Bosmans E, i in. (1995) Increased plasma concentrations of IL-6, sIL-6R, sIL-2R and transferring receptor in major depression. *J Affect Dis* 34:301–309.
- Peltola J, Palmio J, Korhonen L, i in. (2000) Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res* 41:205–11.
- Quan N, Banks WA. (2007) Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 21:727–735.
- Rezaie P, Trillo-Pazos G, Everall IP, i in. (2002). Expression of beta-chemokines and chemokine receptors in human fetal astrocyte and microglial co-cultures: potential role of chemokines in the developing CNS. *Glia* 37:64–75.

- Robert H. McCusker* and Keith W. Kelley (2016) Immune–neural connections: how the immune system’s response to infectious agents influences behavior *The Journal of Experimental Biology* 216, 84-98
- Sinha S, Patil SA, Jayalekshmy V, i in. (2008). Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Res* 82:171–6.
- Vezzani A, Conti M, De Luigi A, i in. (1999) Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 19:5054–65.
- Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C. (2000) “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem* 74:457–71.
- Yirmiya R, Goshen I. (2011) Immune modulation of learning, memory, neuralplasticity andneurogenesis. *Brain Behav Immun* 25:181–213.

18. Lecznicza rola kannabinoidów w zaburzeniach neurologicznych.

Medical role of cannabinoids in neurological disorders.

Bartosz Miciński

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,

Katedra Fizjologii Klinicznej, Oczapowskiego 13, 10-719 Olsztyn

Opiekun naukowy: Jarosław Całka

Bartosz Miciński: bartosz.micinski@uwm.edu.pl

Streszczenie

Kannabinoidami nazywane są zarówno pochodne związków naturalnie występujących w roślinie *Cannabis sativa* jak i syntetycznych analogów tych molekuł. Pierwszym i najszerzej zbadanym z kannabinoidów jest Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) stanowiący główny psychoaktywny składnik konopi, który ma też największe powinowactwo do receptorów kannabinoidowych. Receptory te opisane zostały w tkankach szczurzych, ludzkich i mysich i nazwane receptorami CB_1 i CB_2 . Tworzą one, jak również same endokannabinoidy i enzymy odpowiedzialne za ich biosyntezę i degradację stanowią Układ Endokannabinoidowy, który w ciągu ostatnich 20 lat zyskał na popularności jako potencjalny cel terapeutyczny dla wielu schorzeń, w tym zaburzeń neurologicznych. Serie badań pozwoliły na wprowadzenie na rynek skutecznych leków. Dla części z omawianych chorób w dalszym jednak ciągu istnieje potrzeba kolejnych, jeszcze bardziej dokładnych doświadczeń, by pomóc cierpiącym na te jednostki pacjentom.

1. Wstęp

Endokannabinoidy, ich receptory i enzymy odpowiedzialne za biosyntezę i degradację stanowią system endokannabinoidów. Na początku termin „kannabinoidy” używany był do oznaczania grup specyficznych związków obecnych w roślinach z gatunku *Cannabis sativa*, czyli konopi siewnych. Znane one są z psychoaktywnego wpływu na organizm ludzki (Maule 2015, Zuardi 2006). W tradycyjnej chińskiej medycynie ludowej konopie używane były w leczeniu astmy, malarii i dny moczanowej, natomiast w Indiach w leczeniu neuralgii, konwulsji i migren (Touw 1981, Kalant 2001). W wieku dziewiętnastym stosowanie konopi stało się popularne w Europie i USA. Stosowano wtedy specjalnie przyrządzane nalewki do leczenia różnych schorzeń takich jak drgawki u noworodków, tężec, cholera i wścieklizna. Pod koniec pierwszej połowy XX wieku zniknęły one z użycia terapeutycznego ze względu na niemożność standaryzacji dawek (Sanchez i in. 2018).

Wśród najbardziej istotnych kannabinoidów wyróżniamy Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), który to występuje najbardziej obficie i jest odpowiedzialny za psychoaktywne właściwości konopi, a także cannabidiol (CBD), czyli drugi co do powszechności związek lecz nie mający działania psychoaktywnego. Jednakże dopiero odkrycie specyficznych dla tych związków receptorów na początku lat 90 udowodniło, że receptory błonowe są pośrednikami w działaniu kannabinoidów. Doprowadziło to także do odkrycia endogennych ligandów, które je aktywują zwanych endogennymi kannabinoidami lub endokannabinoidami (Sanchez i in. 2018).

Do tej pory odkryto 2 receptory kannabinoidowe: CB_1 i CB_2 (Svizenska i in. 2008; Console-Bram i in. 2012). Te pierwsze są wszechobecne, ale znajdują się przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym, w komórkach nerwowych oraz zakończeniach włókien nerwowych i tkankach nieneuronalnych takich jak: macica, prostata, jądra, nabłonek naczyń i układ kostny. Receptory CB_2 z kolei nie są tak rozpowszechnione – zlokalizowane są głównie w układzie odpornościowym, zarówno w jego komórkach jak i tkankach (Szulakowska i Milnerowicz 2007; Kendall i Yudowski 2016). Udowodniono jednakże, iż receptory te pojawiają się w trakcie stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym (Van Sickle i in. 2005).

W przypadku endokannabinoidów najbardziej istotne są N-arachidonoilietanolamina, powszechnie znana jako anandamid (AEA) oraz 2-arachidonoilglicerol (2-AG). Oba syntetyzowane są w zależności od potrzeb organizmu (Bisogno i in. 1999).

Receptory kannabinoidowe, endokannabinoidy i enzymy odpowiedzialne za ich biosyntezę i degradację stanowią ECS (Endocannabinoid System; Układ Endokannabinoidowy). W ciągu ostatnich paru dekad ECS zyskał na popularności jako potencjalny cel terapeutyczny dla wielu schorzeń. Jego udział w wielu procesach fizjologicznych jest dobrze poznany, jak na przykład w zachowaniu równowagi energetycznej, stymulacji apetytu, mechanizmach regulujących ciśnienie krwi, działaniu przeciwbólowym, embriogenezie, nudnościach i kontroli wymiotów, pamięci, uczeniu i odpowiedzi immunologicznej, a także w warunkach patologicznych gdzie pełni funkcję osłonową w rozwoju niektórych zaburzeń (Pagotto i in. 2006; Schurman i Lichtman 2017). Zmiany w stężeniach ECS mogą dotyczyć chorób takich jak choroba Parkinsona, Huntingtona czy stwardnienie rozsiane, jak również anoreksja czy zespół jelita drażliwego (Di Marzo 2008). Zmiany w ECS są także łączone z nowotworami i mają wpływ na wzrost, migrację i inwazyjność niektórych guzów (Pyszniak i in. 2016).

Biorąc pod uwagę wartościowość całego systemu i wartości terapeutyczne kannabinoidów nie dziwi fakt, że wiele dodatkowych badań jest w trakcie realizacji. W ciągu ostatnich lat zarejestrowano wiele nowych leków służących leczeniu nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią, anoreksji, bólów nowotworowych, jak również spastyczności i bólu powiązanego ze stwardnieniem rozsianym (Sanchez i in. 2018). W tej pracy skupię się na roli kannabinoidów w leczeniu zaburzeń neurologicznych.

2. Opis zagadnienia

2.1 Stwardnienie rozsiane

Niektórzy autorzy opisali zmiany w ekspresji ECS w przebiegu stwardnienia rozsianego, które to pośredniczą w postępowaniu choroby. Dla przykładu, pośmiertne badania ludzkiego mózgu u przypadków stwardnienia rozsianego wykazały wzrost ekspresji receptorów CB₁ i CB₂ (Benito i in. 2007). Co ciekawe, wzrost ekspresji mRNA dla CB₁ i CB₂ w osoczu krwi pobranym od pacjentów ze stwardnieniem w różnych jego postaciach (nawracającej, wtórnie postępującej i pierwotnie postępującej) nastąpił tylko w przypadku choroby pierwotnie postępującej. Stężenia niektórych endokannabinoidów (AEA, palmitoiloletanolamidu i oleoiloletanolamidu) wzrosły w każdej z postaci choroby. Stężenia AEA były szczególnie wysokie w postaci wtórnie postępującej (Jean-Gilles i in. 2009). Podobne wyniki zostały zaobserwowane w limfocytach, jak również w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów ze stwardnieniem, z dodatkowym wzrostem poziomu AEA. W próbkach postaci nawracającej wykryto wzrost aktywności N-arachidonoilofosfatydyloetanolaminy (NAPE) i spadek aktywności hydrolazy amidów kwasów tłuszczowych (Centonze i in. 2007; Sanchez Lopez i in. 2015). Badania na mysich modelach dowiodły zwiększonego poziomu AEA w mózgu i próbkach rdzenia kręgowego. Zauważono też znaczne różnice w poziomie 2-AG w rdzeniu mysim w porównaniu do tkanek ludzkich (Baker i in. 2001).

Podawanie niektórych agonistów receptorów kannabinoidowych, w tym Δ^9 -THC, WIN 55,212-2, JWH-133 i metanandamidu (analog AEA) skutkowało zmniejszeniem drżenia i spastyczności powiązanej z tą chorobą w modelach mysich. Działanie to wydawało się mieć wpływ na receptory kannabinoidowe ponieważ użycie specyficznych antagonistów powodowało symptomy charakterystyczne dla blokady receptorów CB₁ (Baker i in. 2000). Przebadano też dokładnie inhibitory enzymów metabolizujących endokannabinoidy i stwierdzono, że inhibitory FAAH (hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych) redukowały spastyczność co prowadziło do wzrostu poziomu AEA sugerując potencjalną rolę ARA w patologii stwardnienia rozsianego (Pryce i Baker 2013).

Co ciekawe, inhibitory MAGL (lipazy monoacyloglicerolu) obniżały neuronalne działanie ekscytotoksyczne i pozwoliły uniknąć demielinizacji ograniczając rozwój choroby w modelach mysich (Bernal-Chico i in. 2015). Inni naukowcy odkryli, iż inhibicja MAGL, a wraz z nią wzrost ekspresji 2-AG zmienił zapalenie neuropochodne i obniżał zapasy proteoglikanów siarczanu chondroityny, które to powstrzymują regenerację aksonów i remielinizację aksonów (Feliu i in. 2017).

Jeśli chodzi o badania kliniczne to starano się zbadać skuteczność kannabinoidów, jak się okazało z różnym skutkiem. Jedne z badań dowiodły, że zarówno doustnie podawane Δ^9 -THC oraz ekstrakty z *C. sativa* nie poprawiały skutecznie spastyczności mięśni (Killestein i in. 2002). Trzeba jednak zaznaczyć, że dawka Δ^9 -THC była zbyt niska (2.5 do 5 mg). Inni autorzy dowiedli, że dopiero dawka 7.5 mg wymagana jest do osiągnięcia pożądanego efektu (Ungerleider i in. 1987). Zauważono też, że doustne podawanie zarówno ekstraktów jak i Δ^9 -THC w dawkach 2.5-25 mg przez 15 tygodni nie skutkowało znaczącymi zmianami w porównaniu do grupy placebo w leczeniu spastyczności mierzonej według skali Ashworth'a. Stwierdzono też poprawę mobilności i zmniejszenie bólu, jak również lekką poprawę w spastyczności po 12 miesiącach stosowania Δ^9 -THC (Zajicek i in. 2003).

Inne badania wykazały, że u pacjentów suplementowanych tymi samymi ekstraktami z *C. sativa* doszło do prawie dwukrotnej poprawy w przypadku sztywności mięśni w porównaniu do grupy kontrolnej (Zajicek i in. 2012). Testowano też skuteczność sprayu do nosa z Δ^9 -THC/CBD wykazując redukcję spastyczności podobną do tej przy podawaniu doustnym (Wade i in. 2004; Collin i in. 2007). Co więcej, pozytywny wpływ na spastyczność został dodatkowo potwierdzony poprzez długotrwałe podawanie (3-4 lata), a 19-tygodniowa próba wykazała, że spray z Δ^9 -THC/CBD, służący za uzupełnienie w leczeniu również znacząco redukowało spastyczność przy tej chorobie w porównaniu do grupy placebo. W tym wypadku zauważono także poprawę w przypadku częstotliwości skurczów, zaburzeń snu i całkowitego profilu klinicznego w grupie leczonej kannabinoidami (Novotna i in. 2011). Dodatkowo środek ten wykazał działanie analgetyczne na bóle neuropatyczne powiązane ze stwardnieniem rozsianym, obniżał intensywność bólu i poprawiał jakość snu po 4 tygodniach leczenia, ale doświadczenie to przedłużono o 2 lata uzyskując identyczne wyniki. Niestety zauważono też umiarkowane efekty uboczne w tym senność, zawroty głowy i suchość w ustach (Rog i in. 2007).

Podsumowując, spray z Δ^9 -THC/CBD może być świetnym narzędziem w leczeniu stwardnienia rozsianego, szczególnie jeśli chodzi o ulgę w spastyczności bez znacznych efektów ubocznych. Prawdą jest, iż preparat ten został już zatwierdzony w niektórych krajach w leczeniu spastyczności i bólów neuropatycznych w stwardnieniu rozsianym.

2.2 Epilepsja

Rola ECS w endogennej ochronie przed działaniem ekscytotoksycznym została dostrzeżona w świecie naukowym, sugerując ich wykorzystanie do leczenia chorób neurodegeneracyjnych w których przebiegu występuje ekscytotoksyczność. Badacze donieśli, że receptory CB_1 w modelach mysich biorą udział w ochronie przeciw ekscytotoksyczności indukowanej kwasem kainowym, przy czym CB_1 -ujemne myszy przejawiały znacznie więcej drgawek niż myszy CB_1 pozytywne. Wskazali oni również na wzrost poziomów AEA w hipokampie, podczas gdy poziomy 2-AG pozostawały niezmienione (Marsicano i in. 2003). Inhibicja enzymów FAAH i MAGL, z równoczesnym wzrostem AEA i 2-AG także wskazuje na ochronne działanie przy drgawkach indukowanych kwasem kainowym na modelu szczurzym (Karanian i in. 2007).

Kolejne z badań pokazują, że podawanie Δ^9 -THC znacząco obniżało drgawki wywoływane przez kwas kainowy na modelu szczurzym włączając w to receptory CB_1 . Kannabidiwarina (CBDV), kolejny z fitokannabinoidów, także indukuje obniżanie drgawek na modelu szczurzym w warunkach takich jak maksymalny elektroszok czy drgawki audiogeniczne (Hill i in. 2013).

Jeśli chodzi o badania kliniczne, udział ECS w powstawaniu drgawek i możliwość ich kontrolowania przez suplementację niektórych z kannabinoidów był badany. Niektóre z nich wykazują, że palenie marihuany może mieć korzystny wpływ na kontrolowanie drgawek w połączeniu z przyjmowaniem leków przeciwdrgawkowych (Ellison i in. 1990). Inne z kolei pokazują, iż marihuana zupełnie nie wpływa na drgawki u pacjentów z epilepsją (Hamerle i in. 2014). Sprawdzano również działanie ekstraktów z konopi w przypadkach epilepsji u dzieci. Zauważono, że doustne podawanie ekstraktów wzbogaconych CBD, stosowanych jako terapia dodatkowa, obniżało o 80% częstotliwość pojawiania się drgawek u 84% pacjentów. Poprawa zachowania, snu i stanu pobudzenia została również zaobserwowana (Porter i Jacobson 2013). Podawanie ekstraktów z konopi zawierających CBD i Δ^9 -THC w stosunku 20:1 także wykazywało efekt przeciwdrgawkowy w 89% przypadków oraz poprawę jakości snu, nastroju i zdolności motorycznych (Tzadok i in. 2016). Niektórzy autorzy udowodnili, że wyciągi z konopi były też bardzo skuteczne w leczeniu syndromu

Lennox-Gastaut'a, obniżając częstotliwość ataków u 88,9% pacjentów, pomimo obecności efektów ubocznych (włączając w to również zwiększenie częstości napadów) w niektórych przypadkach (Sanchez i in. 2018).

2.3 Choroba Parkinsona

Ze względu na fakt, iż odkryto wysoką ekspresję ECS w jądrach podstawy mózgu zbadano jego rolę w kontroli poruszania się i wywnioskowano, że jego aktywacja jest powiązana z inhibicją motoryczną (Stampanoni i in. 2017). Jeśli chodzi o ekspresję ECS w chorobie Parkinsona analiza przeprowadzona post-mortem na próbkach mózgow od pacjentów cierpiących na tę chorobę wykazała niższą ekspresję receptorów CB₁ w niektórych rejonach jąder podstawy. Jednakże, w innych rejonach mózgu pozostały niezmienione (Hurley i in. 2003). Próbki płynu mózgowo-rdzeniowego w różnych stadiach choroby wykazywały dwukrotny wzrost poziomu AEA. Wykryto również wyższe poziomy AEA w modelach zwierzęcych choroby Parkinsona. Gubellini i współpracownicy zauważyli jego wyższe stężenia w ciele prążkowanym, jak również niższą aktywność błonowego transportera AEA i enzymu FAAH w wielu modelach szczurzych. Poziomy 2-AG pozostawały niezmienione (Sanchez i in. 2018). Blokada receptorów CB₁ również wywoływała działanie antyparkinsonowe na szczurzych modelach tej choroby. Udowodniono, że podawanie antagonistów CB₁ wprost do ciała prążkowanego, gałki bladej i jąder podwzgórza redukowało asymetrię motoryczną u szczurów parkinsonowe (El Banoua i in. 2004). Potencjalne działanie antyparkinsonowe Δ^9 -THCV również zostało sprawdzone na modelu ze zmianami w substancji czarnej wywołanymi 6-hydroksydopaminą doprowadzając do polepszenia stanu zdrowia i opóźniania postępu choroby, wskazując na udział receptorów CB₂ (Sanchez i in. 2018).

W przypadku badań klinicznych ekstrakty z konopi podawane przez 4 tygodnie nie wykazały żadnego działania terapeutycznego w przypadku dyskinezji i parkinsonizmu. Natomiast CBD, po codziennym podawaniu w dawkach 75 lub 300 mg/dzień poprawiło objawy motoryczne i jakość życia u pacjentów z chorobą Parkinsona (Chagas i in. 2014). Stosowane jako terapia dodatkowa pomogło przy psychozach i zaburzeniach fazy REM u pacjentów z opisywaną chorobą (Zuardi i in. 2009).

2.4 Choroba Alzheimerera

Ekspresja komponentów ECS została zbadana na próbkach mózgow pobranych od pacjentów z chorobą Alzheimerera. Badania nad strefami mózgu o dużej gęstości płytek A β (hipokamp jak również kora śródwęczowa i zakręt przykorowy) wykazały zwiększony poziom FAAH i receptorów CB₂ w komórkach glejowych łączonych z płytkami starczymi (Benito i in. 2003). Inni autorzy odkryli, że ekspresja CB₁ była obniżona w mózgach z chorobą Alzheimerera. Parę lat później, kolejny zespół badaczy uzyskał podobne wyniki i opisał wyższą ekspresję receptorów CB₂ u pacjentów z chorobą Alzheimerera, do badań używając kory mózgowej, dokładnie 10 pola Brodmanna. Zauważono też niższy poziom CB₁ (Ramirez i in. 2005; Solas i in. 2013). Ostatecznie badania na modelu mysim także wykazały udział receptorów CB₂ w neuropatologii tego schorzenia (Koppel i in. 2014).

Wszystkie poprzednie badania sugerują skupienie się na receptorach CB₂ w celu opracowania środków terapeutycznych i w rzeczywistości zbadano działanie wielu agonistów tych receptorów, dla przykładu JWH-015, który redukowało o 39% ilość płytek A β w tkankach ludzkich z chorobą Alzheimerera, jak również z makrofagów THP-1 nawet przy stosowaniu bardzo niskich dawek (Tolon i in. 2009). MDA-7 (inny selektywny agonista CB₂) podawany szczurom dootrzewnowo przez 14 dni także oczyszczał tkanki z płytek A β i odwracał niezdolność do rozpoznawania rzeczywistości. Co ciekawe, zmniejszał też podwyższony poziom CB₂ wskazując na bezpośredni udział tych receptorów w neuropatologii choroby Alzheimerera (Wu i in. 2013). W dodatku do agonistów receptorów kannabinoidowych CBD, który ma niskie powinowactwo do tych receptorów, również wykazuje korzystne działanie w chorobie Alzheimerera. Podawany dootrzewnowo w dawkach od 2,5 do 10 mg/kg/dzień przez 7 dni redukowało zapalenie układu nerwowego wywoływane przez A β (Esposito i in. 2007). Podawanie jeszcze wyższych dawek – 20 mg/kg/dzień przez 3 tygodnie – dodatkowo redukowało braki poznawcze na mysich modelach tej choroby, a podawanie tej dawki przez 8 miesięcy zupełnie zapobiegało ich powstawaniu (Cheng i in. 2014). Badacze dowiedli również, iż łączone podawanie Δ^9 -THC i CBD było terapeutycznie lepsze

niż podawanie tych związków osobno oraz tego, że obniżały one poziom A β i skład samych płytek, jak również wykazywały działanie przeciwpapalne (Aso i in. 2015).

2.5 Choroba Huntingtona

Wiele badań opisywało zmienioną ekspresję ECS w obszarach mózgu zaangażowanych w tę chorobę, sugerując tym samym ich rolę w jej rozwoju. Badania pośmiertne na mózgach pacjentów cierpiących na chorobę Huntingtona wykazały znaczny spadek ilości receptorów CB₁ (o 97,5%) w strukturach jąder podstawy, głównie w gałce bladej (Glass i in. 1993). W eksperymentach na gryzoniach uzyskano podobne wyniki, z mniejszą ekspresją CB₁ w części bocznej ciała prążkowanego, korze i hipokampie we wczesnych stadiach choroby (McCaw i in. 2004; Dowie i in. 2009).

Poziomy endokannabinoidów zmieniały się także w modelach mysich tej choroby, ale wyniki nie były jednoznaczne. Jedni z autorów zanotowali spadek 2-AG (pomiędzy 30 a 60%), AEA i palmitoiloetanolamidu w ciele prążkowanym, wzrost ARA (około 50%) oraz redukcję 2-AG (około 28%) w korze i podobne wartości w hipokampie w porównaniu do zdrowych myszy (Bisogno i in. 2008). Inni zauważyli znaczny wzrost (do 147%) 2-AG w korze i niższe poziomy (około 67%) AEA w hipokampie (Dowie i in. 2009). Ekspresja enzymów odpowiedzialnych za syntezę i rozkład endokannabinoidów również ulegała zmniejszeniu. Dodatkowo wykryto niższe poziomy lipazy diacyloglicerolu i N-arachidono fosfatyloetanolamino-fosfatazy D w ciele prążkowanym (Bari i in. 2013). Inne z badań na modelach zwierzęcych wskazywały na wzmacnianie przez Δ^9 -THC działania neurotoksycznego wywołwanego przez malonat (Lastres-becker i in. 2004).

W przypadku badań klinicznych przeprowadzono jak do tej pory stosunkowo niewiele eksperymentów. Główne wykazały, że podawane doustnie CBD w dawce 10 mg/kg/dzień przez 6 tygodni, jak również spray Δ^9 -THC/CBD stosowany na błonę śluzową jamy ustnej nie poprawiał właściwości motorycznych, poznawczych i funkcjonalnych symptomów u pacjentów z chorobą Huntingtona (Consroe i in. 1991; Lopez-Sendon i in. 2016). W badaniach wstępnych inni autorzy zauważyli, że nabilon wzmacniał płasawice i problemy poznawcze (Curtis i in. 2009). Wszystkie te doświadczenia pokazują tylko, iż temat wymaga wielu kolejnych badań.

3. Wnioski

Na przestrzeni wszystkich dotychczasowych badań dotyczących opisywanych w pracy jednostek chorobowych da się zauważyć jeden wspólny element – poziomy ECS zawsze ulegały zmianom, co stanowi nowy cel terapeutyczny w przypadku tych jednostek. W chorobach takich jak stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona czy choroba Huntingtona odkryto zwiększoną ekspresję receptorów CB₂ (niemalże nie do wykrycia u zdrowych osobników), co może wskazywać na ich udział w rozwoju tych chorób. Ekspresja receptorów CB₁ również ulegała wzrastała lub malała, w zależności od jednostki chorobowej.

Prawdą jest, iż konopie używane były do leczenia ludzi chorych na różnorodne schorzenia już od czasów starożytnych, chociaż ich psychoaktywne właściwości, łączone głównie z Δ^9 -THC ograniczały nieco ich użycie. W dzisiejszych czasach istnieją możliwości bardzo precyzyjnego układania dawek, co pozwala ominąć to ograniczenie, dzięki czemu zaistniały na rynku preparaty zawierające ekstrakty z konopi z Δ^9 -THC i CBD w różnych proporcjach stosowanych i zalecanych w terapii schorzeń takich jak wspomniane stwardnienie rozsiane.

Temat kannabinoidów w leczeniu niektórych zaburzeń neurologicznych wymaga z pewnością wielu dodatkowych badań, przede wszystkim klinicznych. Jednak wstępne wyniki zdecydowanie dają nadzieję na rozwój konkretnych i skutecznych metod ich leczenia i bardzo możliwe, że nastąpi to już w niedalekiej przyszłości.

4. Literatura

Baker D, Pryce G, Croxford JL et al. (2001) Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB Journal*. 15(2): 300–2.

- Benito C, Romero JP, Tolon RM et al. (2007) Cannabinoid CB1 and CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers of plaque cell subtypes in human multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience* 27(9): 2396–402
- Bisogno T, Melck D, De Petrocellis L et al. (1999) Phosphatidic acid as the biosynthetic precursor of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in intact mouse neuroblastoma cells stimulated with ionomycin. *Journal of Neurochemistry* 72(5): 2113–9.
- Centonze D, Bari M, Rossi S et al. (2007) The endocannabinoid system is dysregulated in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 130(10): 2543–53.
- Console-Bram L, Marcu J, Abood ME (2012) Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 38(1): 4–15
- Di Marzo V (2008) Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *National Review of Drug Discoveries*. 7(5): 438–55.
- Jean-Gilles L, Feng S, Tench CR et al. (2009) Plasma endocannabinoid levels in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 287(1–2): 212–5.
- Kalant H (2001) Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Research and Management* 6(2): 80–91.
- Kendall DA, Yudowski GA (2016) Cannabinoid receptors in the central nervous system: their signaling and roles in disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 10: 294.
- Maule WJ (2015) Medical uses of marijuana (*Cannabis sativa*): fact or fallacy? *British Journal of Biomedical Science* 72(2): 85–91.
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D et al. (2006) The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews* 27(1): 73–100.
- Pyszniak M, Tabarkiewicz J, Luszczki JJ (2016) Endocannabinoid system as a regulator of tumor cell malignancy: biological pathways and clinical significance. *OncoTargets and Therapy* 9: 4323–36.
- Sanchez Lopez AJ, Roman-Vega L, Ramil Tojeiro E et al. (2015) Regulation of cannabinoid receptor gene expression and endocannabinoid levels in lymphocyte subsets by interferon-beta: a longitudinal study in multiple sclerosis patients. *Clinical and Experimental Immunology* 179(1): 119–27.
- Sanchez-Fraguas AI, Torres-Suarez AI (2018) Medical use of cannabinoids. *Drugs* 16: 1665-1703.
- Schurman LD, Lichtman AH (2017) Endocannabinoids: a promising impact for traumatic brain injury. *Frontiers in Pharmacology* 8: 69.
- Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A (2008) Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures: a short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 90(4): 501–11.
- Szulakowska A, Milnerowicz H (2007) *Cannabis sativa* in the light of scientific research. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 16(6): 807–15.
- Touw M (1981) The religious and medicinal uses of *Cannabis* in China, India and Tibet. *Journal of Psychoactive Drugs* 13(1): 23–34
- Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ et al (2005) Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 310(5746): 329–32.
- Zuardi AW (2006) History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 28(2): 153–7

19. Zaburzenie z napadami objadania się - zwyczaje żywieniowe a stan psychiczny pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

Binge Eating Disorder - eating habits and psychological status of patients at the Department of General, Endocrinological and Transplant Surgery at the University Clinical Center in Gdańsk

Joanna Peplińska-Miąskowska, Hubert Wichowicz

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Joanna Peplińska-Miąskowska: joanna.peplinska-miaskowska @gumed.edu.pl

Streszczenie

Pomimo tego, że w ostatnich latach zespół napadowego objadania się (Binge Eating Disorder, BED) zyskał sporo uwagi w środowisku medycznym, wciąż stanowi wyzwanie dla klinicystów. Dopiero w najnowszej klasyfikacji DSM-5 BED stał się wyodrębnioną jednostką. Charakteryzuje się występowaniem epizodów napadowego objadania się, podczas których osoba traci kontrolę nad wielkością przyjmowanych pokarmów, bez zachowań mających skompensować przejadanie się. Choroba ta jest szczególnie związana z występowaniem otyłości. Osoby cierpiące na BED bardzo często znajdują się w grupie osób zakwalifikowanych do operacji bariatrycznych. Luką poznawczą jest obserwacja zachowań żywieniowych i stanu psychicznego osób otyłych, zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej ze zdiagnozowanym BED. Wyniki obserwacji pozwolą poszerzyć zakres wiedzy związany z psychologicznymi uwarunkowaniami BED, a także zwyczaje żywieniowe pacjentów.

W artykule omówiony został stan psychiczny i nawyki żywieniowe pacjentów otyłych ze zdiagnozowaną zespołem BED (zaburzenie z napadami objadania się) Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, którzy zostali zakwalifikowani do operacji bariatrycznej.

1. Wstęp

Zaburzenia odżywiania są określane jako zaburzenia nawyków żywieniowych lub postępowania kontrolującego masę ciała. Ze względu na zmniejszone lub nadmierne spożywanie pokarmu mogą one powodować znaczące osłabienie zdrowia somatycznego i psychicznego. Zaburzenia odżywiania związane ze spożywaniem nadmiernej ilości pokarmu rozwijają się niezależnie od wyjściowej masy ciała. Często współwystępują jednak z nadwagą lub otyłością, towarzysząc jej jako odrębny problem lub w bezpośredni sposób prowadząc do jej powstania. W aktualnej, piątej edycji klasyfikacji chorób i zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) wymienia się trzy podstawowe jednostki zaburzeń tego rodzaju jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*, AN), żarłocność psychiczna (*bulimia nervosa*, BN) oraz zaburzenia z napadami objadania się (*binge eating disorder*, BED) (American Psychiatric Association 2013). Zespół napadowego objadania charakteryzuje się nawracającym (≥ 1 na tydzień w ciągu 3 miesięcy), krótkich (≤ 2 godziny), psychologicznie niepokojących epizodów objadania się, podczas których pacjenci odczuwają brak kontroli nad przyjmowanym pożywieniem i spożywają większe ilości jedzenia niż większość ludzi w podobnych okolicznościach a jednocześnie nie występują, tak jak w bulimii, zachowania kompensacyjne, takie jak wymioty, przeczyszczanie się, głodzenie lub nadmierne ćwiczenia fizyczne. Zachowania takie mogą pojawiać się sporadycznie, bez regularności typowej dla bulimii. Pełne kryteria diagnostyczne zostały przedstawione Tab.1. Rozpowszechnienie szacuje się na poziomie 0,7 do 2,3 - 4,0% populacji. Kobiety chorują 1,5 razy częściej niż mężczyźni (Kimberly i in. 2016). Etiologia i patogenezę zespołu napadowego objadania się ciągle jest mało znana. Pojawiają się badania wskazujące na rodzinne występowanie tego zaburzenia i rolę czynników genetycznych (Jarras 2008).

Na przyczyny BED hipotetycznie składają się przede wszystkim czynniki biologiczne, psychologiczne i socjokulturowe. Podłoże biologiczne – związane z czynnikami genetycznymi, uszkodzeniem układu ośrodkowej regulacji apetytu – głównie ośrodka sytości, czy zaburzenia mózgowego przekazywania (np. acetylocholina, kwas aminomasłowy, serotonina czy kwas glutaminowy).

W przyczynach psychologicznych można wyodrębnić 2 grupy:

- związane z czynnikami pośrednimi (wpływają na rozwój BED); zalicza się tutaj m.in.: otyłość wczesnodziecięcą, występującą u innych członków rodziny objadanie się lub BED, dysharmonia w rodzinie, nadmierne oczekiwania rodzicielskie, wczesną separację od rodziców, zaburzenia nastroju u rodziców oraz nadużywanie przez nich substancji psychoaktywnych (APA 2013), a także niezadowolenie z własnego ciała, depresję i zaburzenia lękowe (Flaskerud JH. 2010),
- związane z czynnikami bezpośrednimi (stymulują napady jedzenia) – m.in. nieregularne jedzenie, które zaburza wrażliwość na głód i sytość oraz utrudnia dopasowanie ilości spożywanego jedzenia do przewidywanego czasu kolejnego posiłku (Ketata i in. 2009), oraz zły nastrój, ospałość, niskie poczucie kontroli nad jedzeniem, ochota na słodczyce (Gormally i in. 1982).

Na socjokulturowe podłoże zaburzenia ma wpływ współczesny wzorec atrakcyjności związany z młodym i szczupłym ciałem, co skutkuje generalnym dążeniem do szczupłości poprzez radykalne głodzenie się, nieumiejętne stosowanie diet odchudzających prowadzące do wtórnego przyrostu masy ciała co w konsekwencji wpływa destrukcyjnie na samopoczucie psychiczne i ogólne funkcjonowanie jednostki.

Tab. 1. Kryteria rozpoznania i stopnie ciężkości BED według DSM-5 (APA 2013).

<p>A. Nawracające epizody objadania się, które charakteryzuje:</p> <ul style="list-style-type: none">• Jedzenie przez pewien czas (np. w ciągu dwóch godzin) dużych ilości pokarmów, więcej niż to się zdarza większości osób w podobnym przedziale czasu i podobnych okolicznościach• Poczucie braku kontroli nad jedzeniem podczas epizodu <p>B. Epizody jedzenia są skojarzone z co najmniej trzema z poniższych cech:</p> <ul style="list-style-type: none">• jedzeniem szybciej niż w przypadku większości ludzi• jedzeniem aż do uczucia dyskomfortu• jedzeniem większych ilości pokarmów niż to wynika z głodu• jedzeniem samotnie ze względu na przeżywanie zakłopotania z powodu ilości przyjmowanych pokarmów• przeżywaniem po epizodzie niezadowolenia z siebie, obniżonego nastroju, poczucia winy <p>C. Objadanie się powoduje wyraźne cierpienie</p> <p>D. Epizody objadania występują średnio co najmniej raz w tygodniu przez trzy miesiące</p> <p>E. Epizody nie łączą się z regularnie występującymi niewłaściwymi zachowaniami kompensacyjnymi i nie występują w przebiegu bulimii lub jadłowstrętu psychicznego.</p> <p>W zależności od częstości epizodów objadania się wyróżnia się cztery stopnie ciężkości zaburzenia.</p> <ul style="list-style-type: none">• łagodny (średnio 1–3 epizodów w tygodniu)• umiarkowany (średnio 4–7 epizodów w tygodniu)• ciężki (średnio 8–13 epizodów w tygodniu)• bardzo ciężki (średnio co najmniej 14 epizodów w tygodniu)

W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na współwystępowanie depresji i zaburzeń lękowych z otyłością patologiczną towarzyszącą zaburzeniu z napadami objadania się. Odpowiednia dieta przyczynia się do utrzymania w organizmie prawidłowej homeostazy a nakierowane działania żywieniowe mogą wpływać na dobrostan nie tylko fizyczny, ale i psychiczny. Odpowiednio wysokie stężenie aminokwasów rozgałęzionych we krwi jest czynnikiem powodującym ograniczony wychwyty tryptofanu, tyrozyny i fenyloalaniny do mózgu. Właściwość ta jest wykorzystywana w leczeniu schorzeń psychicznych i neurologicznych. Aminokwasy

rozgałęzione pełnią funkcję regulacyjną w zakresie oddziaływania na sekrecję hormonów i katecholamin (substancji związanych m.in. ze stresem), przy powstawaniu neurotransmiterów oraz pobudzaniu syntezy białek. Mogą zatem stanowić źródło energii, ale też wpływać na zdrowie psychiczne jednostki. W niniejszej pracy postanowiono zbadać stan psychiczny i nawyki żywieniowe – ze szczególną analizą aminokwasów w codziennej diecie pacjentów obarczonych otyłością patologiczną ze zdiagnozowaną jednostką BED, ponieważ szacunki dotyczące rozpowszechnienia BED u kandydatów do operacji bariatrycznej wynoszą w zależności od założonych kryteriów od 5% do 50%.

2. Cel pracy

Celem pracy była wstępna ocena nawyków żywieniowych i stanu psychicznego pacjentów z zaburzeniem napadowego objadania się.

3. Materiał i Metody

Do badania zgłosiło się 156 osób. Wszystkie kryteria spełniło ostatecznie 32 osoby: 20 osób zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej ze zdiagnozowanym zespołem kompulsywnego jedzenia w tym 14 kobiet (mediana 41 lat) i 6 mężczyzn (mediana 47 lat) i grupa kontrolna składająca się z 12 osób zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej bez objawów BED w tym 9 kobiet (mediana 47 lat) i 3 mężczyzn (mediana 53 lata).

Do metod diagnozujących badaną jednostkę zaburzeń użyto kryteria kwalifikacyjne (DSM-5) zespołu z napadami objadania się. Do oceny stanu psychicznego zastosowano:

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Do analizy nawyków żywieniowych jak i oceny składu makro i mikrośladników diety wykorzystano:

- Formularz TFEQ (zachowania żywieniowe)
- Wywiad żywieniowy + Formularz częstotliwości spożycia
- Program ALIANT (ocena składu diety)

Kryterium wykluczenia grupy badanej:

- Zaburzenia psychotyczne
- Depresja o umiarkowanym i ciężkim charakterze
- Uzależnienie od środków psychoaktywnych
- Niedorozwój umysłowy

Wyżej wymienione działania zostały przeprowadzone w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej na terenie Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego, a także w Katedrze Psychiatrii - Klinika Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Przed wyrażeniem pisemnej zgody na udział w badaniu, każdy z uczestników został poinformowany o celu badania i ewentualnych zagrożeniach. Badania zostały przyjęte i zatwierdzone przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw badań naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, numer zgody: NKBBN/353/2016 .

4. Wyniki

Na wstępie badania zapoznano uczestników z tematyką zaburzenia odżywiania i przeprowadzono ankiety wraz z wywiadem. Wśród 20 osób, u których zdiagnozowano BED, ponad połowa (55%, N=11) ma ciężki stopień nasilenia.

Ocena depresji i lęku u chorych wstępnie przeprowadzono według skali HADS. Wyniki tej przesiewowej skali u pacjentów ze znamionami BED - 30 % badanych chorych sugerują zaburzenia lękowe a u 45% depresyjne. Natomiast w grupie osób bez znamion BED nie stwierdzono objawów depresji u 75%, ani lęku - 58,3%.

Codzienna dieta osób z zespołem napadowego objadania cechuje się przede wszystkim wysoką ilością spożywanego tłuszczu i węglowodanów z wyróżnieniem nasyconych kwasów tłuszczowych i cukrów, a niskim spożyciem białka (poniżej 10% energii ogółem).

Tab. 2. Wyniki stopnia ciężkości zaburzenia BED wśród badanej grupy.

		Liczba chorych	Odsetek chorych N=20 (100 %)
Binge Eating Disorder	Łagodny (średnio 1–3 epizodów w tygodniu)	2	10
	Umiarkowany (średnio 4–7 epizodów w tygodniu)	5	25
	Ciężki (średnio 8–13 epizodów w tygodniu)	11	55
	Bardzo ciężki (średnio co najmniej 14 epizodów w tygodniu)	2	10
Ogółem		20	100

Tab. 3. Wstępna ocena depresji i lęku u chorych według skali HADS wśród badanej grupy.

Lęk		Liczba Chorych z BED	Odsetek chorych z BED N=20 (100 %)	Liczba Chorych bez BED	Odsetek chorych Bez BED N=20 (100 %)	
		Norma 0-7 pkt	6	30	9	75,0
	Pogranicze 8-10 pkt	8	40	1	8,3	
	Zaburzenia 11-21 pkt	6	30	2	16,6	
Ogółem		20	100	12	100	
Depresja						
		Norma 0-7 pkt	7	35	7	58,3
		Pogranicze 8-10 pkt	4	20	2	16,6
	Zaburzenia 11-21 pkt	9	45	3	25,0	
Ogółem		20	100	12	100	

Tab. 4. Średnia wartość odżywcza i energetyczna diety wśród badanej grupy.

DIETA DOBOWA	Średnia wartość diety badanych	Średni procent realizacji dobowego zapotrzebowania
Wartość energetyczna	3960 kcal	137 %
Węglowodany	535 g	148 %
W tym cukry	389 g	392 %
Tłuszcz	180g	180 %
NKT	147g	334 %
Białko	50g	50 %

Głównym źródłem białka i aminokwasów w diecie osób chorych to głównie mięso wieprzowe/wołowe (65%), wędliny (90%) i żółty ser (60%). Mięso wieprzowe/wołowe i wędliny charakteryzuje się wysoką zawartością izoleucyny, leucyny, waliny, argininy i kwasu glutaminowego. Żółty ser jest bogatym źródłem waliny, lizyny i fenyloalaniny. Dieta uboga jest w tryptofan (ryby, drób, pestki, nasiona, płatki owsiane, nasiona roślin strączkowych).

Tab. 5. Średnia zawartość aminokwasów w diecie badanej grupy.

DIETA DOBOWA	Zapotrzebowanie (g)	Średnia wartość w diecie badanych (g)	Średni procent realizacji dobowego zapotrzebowania (%)
Tryptofan	0,59	0,23	39
Treonina	2,38	0,67	28
Izoleucyna	2,26	2,32	103
Leucyna	4,99	2,13	43
Lizyna	4,52	6,2	137
Metionina + Cysteina (aminokwasy siarkowe)	2,26	0,95	42
Feniloalanina + Tyrozyna (aminokwasy aromatyczne)	3,93	1,7	43
Walina	2,86	0,5	17
Histydyna	1,66	0,78	47

Kwestionariusz zachowań związanych z odżywianiem ocenił stopień zachowań ograniczających spożywanie jedzenia wśród badanych, jedzenia pod wpływem emocji i występowania braku kontroli nad jedzeniem. Na podstawie wyników wstępnych można stwierdzić, iż grupa badana cechują się wysokim odsetkiem (70%) osób, które jedzą pod wpływem emocji, a także występuje u nich brak kontroli nad spożywanym posiłkiem (80%).

Tab. 6. Ocena zachowań związanych z odżywianiem (TFEQ)

Podskale kwestionariusza	Ograniczanie jedzenia Liczba (odsetek%)	Jedzenie pod wpływem emocji Liczba (odsetek%)	Brak kontroli nad jedzeniem Liczba (odsetek%)
„Zdecydowanie tak”	-	14 (70%)	16 (80%)
„Raczej tak”	2 (10%)	5 (25%)	4 (20%)
„Raczej nie”	12 (60%)	1 (5%)	-
„Zdecydowanie nie”	6 (30%)	-	-
Ogółem	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

5. Dyskusja

Chirurgia bariatryczna umożliwia szybką utratę masy ciała, jest skuteczną i długoterminową metodą w rozwiązaniu problemów zdrowotnych związanych z otyłością, prowadzi do poprawy funkcjonowania psychospołecznego jak i do polepszenia jakości życia pacjenta. Najczęstszym zaburzeniem psychicznym występującym u kandydatów do zabiegu bariatrycznego jest BED. Szacuje się, że zaburzenie występuje w przedziale od 4,2% do 47% w populacji osób kandydujących do operacji bariatrycznej (Allison 2006), co również potwierdziło się w trakcie prezentowanego badania. Podczas kwalifikacji do projektu wśród 156 osób zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej - 38,5% cierpiało na BED. Pośród osób ostatecznie zakwalifikowanych do projektu (20 osób z BED) występowało znaczne nasilenie choroby mierzone częstotliwością występowania epizodów objadania się - aż 55% cechowało się stopniem trzecim (z czterech możliwych) charakteryzującym się pojawianiem od 8 do 13 epizodów w czasie jednego tygodnia. Poziom ciężki (co najmniej 14 epizodów w tygodniu) występował u 10% osób. Wytyczne ekspertów nie traktują BED jako bezwzględnego przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego, jednak zaleca się pełną ocenę stanu psychicznego jak i opiekę psychologiczną zarówno przed jak i po zabiegu.

Zaburzenie z napadami objadania przyczynia się nie tylko do rozwoju nadwagi, otyłości i wszystkich towarzyszących jej konsekwencji, ale może również być niezależną przyczyną innych schorzeń zarówno somatycznych jak i psychicznych (Reichborn-Kjennerud 2004). Z badań wynika,

iz osoby cierpiące na otyłość i zespół napadowego objadania się mają wyższy poziom lęku i depresji, niepokoju, zachowań kompulsywnych, są bardziej narażone na przedwczesne zakończenie leczenia i powrót do utraconej wagi, w porównaniu z otyłymi bez tego zaburzenia (Bąk-Sosnowska 2009). Osoby otyłe objadające się napadowo są całkowicie zaabsorbowane jedzeniem i własnym wyglądem. Mają fałszywe poczucie władzy i niezależności wynikające z niepohamowanego objadania się, w gruncie rzeczy są w złym stanie psychicznym spowodowanym brakiem kontroli nad jedzeniem i ciągłymi wahaniami masy ciała. Napad objadania się jako zachowanie kompulsywne z definicji ma za swoje podłoże lęk i jest próbą jego redukcji przez właśnie jedzenie. Bez zminimalizowania lęku i niepokoju pacjent nie będzie w stanie zrezygnować z czynności kompulsywnej, czyli w tym wypadku – z objadania się.

Zastosowana w badaniu skala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) jest narzędziem przesiewowym służącym do wykrywania zaburzeń lękowych oraz depresyjnych. Na podstawie jej wyniku nie należy stawiać diagnozy klinicznej, jednak można wykryć występowanie obniżonego nastroju i lęku, a także do ich natężenia, co wykorzystaliśmy w przedstawionym badaniu wstępnym. Składa się ona z 16 stwierdzeń w czterostopniowej skali odpowiedzi (m in.: większość czasu, sporo czasu, od czasu do czasu, wcale/zdecydowanie tak, zwykle, często, wcale nie). Wyniki interpretowane są następująco: 0–7 punktów – bez zaburzeń depresyjnych, 8–10 punktów – objawy depresyjne graniczne, 11–21 punktów – wyraźne objawy depresyjne. Analogicznie interpretuje się skalę lęku. Rozpowszechnienie depresji wśród osób badanych Z BED za pomocą HADS wynosiło 45,0%, zaburzeń lękowych 30,0%. U pacjentów bez symptomów BED nie stwierdzono objawów depresji u 75%, ani lęku - 58,3%. Wyniki te są tożsame z danymi w piśmiennictwie (Jens 2012). U chorych BED z zaburzeniami depresyjnymi, zauważono iż część z nich uzyskała wyniki wskazujące na istnienie zaburzeń lękowych. Jak podaje Jens, może to wynikać z powszechnego współwystępowania depresji z zaburzeniami lękowymi (u 55% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi współwystępowały zaburzenia lękowe, a u 75% osób z zaburzeniami lękowymi mają miejsce zaburzenia depresyjne). Jednak w badaniach Annagur (Annagur 2015) nie zaobserwowano żadnej zależności w występowaniu zaburzeń depresyjnych u osób z BED (+) i BED(-) co nakazuje powtórzyć je na większej ilości badanych.

Stały nawyk spożywania dużych ilości jedzenia w krótkim okresie czasu może prowadzić do drastycznego zwiększenia masy ciała i otyłości. Praktyka własna ukazała, iż epizody objadania w BED zwykle obejmują żywność o wysokiej zawartości energii, tłuszczu, cukru i / lub soli, ale o niskiej zawartości witamin i składników mineralnych, ponieważ ten rodzaj żywności wywołuje największą emocjonalną nagrodę. Produkty te zestawiane są ze sobą w dowolnych kombinacjach. Jedzeniu towarzyszy pośpiech, nerwowość, ogólne pobudzenie oraz najczęściej negatywne emocje, np. złość. Idealnym narzędziem do oceny zachowań związanych z żywieniem jest Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ). Pytania kwestionariusza indeksowane są w trzech podskalach, które mierzą poznawczo-behawioralny i emocjonalny aspekt zachowań związanych z odżywianiem. Pierwsza podskala mierzy zachowania związane z ograniczaniem ilości lub rodzaju pożywienia w celu kontrolowania masy ciała i wizerunku ciała. Druga, skłonność do jedzenia więcej niż zwykle z powody utraty kontroli nad jedzeniem lub niepohamowanego uczucia głodu wywołującego napady objadania się. Trzecia podskala mierzy epizody objadania się spowodowane odczuwaniem obniżonego nastroju i zaniepokojenia. Na podstawie wyników wstępnych można potwierdzić, iż grupa badana cechują się wysokim odsetkiem (70%) osób, które jedzą pod wpływem emocji, a także występuje u nich brak kontroli nad spożywanym posiłkiem (80%).

Główne konsekwencje zdrowotne tego zaburzenia są spowodowane przyrostem masy ciała spowodowanym epizodami objadania się (Lacovino 2012). W przeprowadzonych badaniach potwierdzono wysokie spożycie cukrów prostych (na poziomie 392% dla średniego zapotrzebowania/osobę) i nasyconych kwasów tłuszczowych (334% dla średniego zapotrzebowania/osobę). Średnia kaloryczność diety dobowej w badaniu wyniosła 3960kcal – to średnio o 47% więcej niż wymaga tego norma dobowego zapotrzebowania na energię. Co ciekawe, osoby z BED(+) posiadają przybliżoną średnią wartość kaloryczną diety z grupą kontrolną BED(-). Stwierdzono natomiast pewne różnice w składzie odżywczym diety w grupie BED i grupach kontrolnych. Wyniki te są tożsame z występującymi doniesieniami w literaturze (Raymond 2003)

wskazujące, że podczas epizodu objadania się, osoby z BED(+) spożywają wyższy procent energii z tłuszczu i porównawczo mniej z białka niż grupa kontrolna BED(-) (50% dla średniego zapotrzebowania białka/osobę).

W badaniach wykazano, iż głównym źródłem białka i aminokwasów w diecie osób chorych to głównie mięso wieprzowe/wołowe (65%), wędliny (90%) i żółty ser (60%). Analizując skład aminokwasowy diety można stwierdzić, iż wysokie spożycie mięsa wieprzowego/wołowego i wędlin skutkuje wysoką zawartością izoleucyny, leucyny, waliny, argininy i kwasu glutaminowego w codziennej diecie osób chorych. Żółty ser natomiast jest bogatym źródłem waliny, lizyny i fenyloalaniny. Dieta uboga jest w tryptofan (które potencjalnie dostarczają ryby, drób, pestki, nasiona, płatki owsiane, nasiona roślin strączkowych). Zakres niniejszej pracy nie pozwala na szczegółowe omówienie mechanizmów działania poszczególnych, wymienionych wyżej aminokwasów w kontekście neuroprzebiegu. Należy jednak stwierdzić, iż niedostatek tryptofanu w diecie koresponduje z obecnością czy stopniem nasilenia skarg depresyjnych czy lękowych, co potencjalnie może nasilać błędne koło chorobowe (Markowicz-Narkiewicz 2009-2011).

Dlatego tak bardzo ważna jest edukacja pacjentów chorujących na BED. Stopniowa zmiana jakościowa w zakresie spożywanych podczas napadu produktów jest istotnym elementem terapii omawianego zaburzenia odżywienia. Potrzeba dużej ilości jedzenia na początku leczenia jest jeszcze zwykle u pacjenta bardzo silna, tak samo jak preferowanie produktów wysokokalorycznych. Wzrost poczucia kontroli wynikający z terapii powoduje jednak większą możliwość wyboru. Przemyślana i dokładnie przeanalizowana lista zakupów ułatwi dostęp do produktów mniej kalorycznych – co powinno stanowić jedno z jego behawioralnych zadań terapeutycznych. Pacjent powinien unikać irracjonalnych metod redukcji masy ciała charakteryzujących się niską kalorycznością i monotonią. Obowiązkowa wydaje się być konsultacja dietetyczna, podczas której pacjent otrzymuje konkretne wskazówki dotyczące racjonalnych zasad odżywiania, związane przede wszystkim z regularnością, określoną kalorycznością oraz odpowiednim składem i bilansem spożywanych posiłków.

Złożona etiologia zaburzenia z napadami objadania się wymusza interdyscyplinarne podejście do jego leczenia, uwzględniając nie tylko zmianę zachowań żywieniowych, ale i oddziaływań psychologicznych, farmakologicznych, a w uzasadnionych przypadkach chirurgicznych. Konieczna jest także potrzeba realizacji dalszych badań w większych próbach. Nieodzowne jest potwierdzenie wyniku badania na większym materiale chorych oraz – co będzie zasadniczym celem, którego wyniki przedstawimy później - całkowita ocena puli aminokwasowej w surowicy.

6. Wnioski

1. W grupie badanej występuje zróżnicowany stopień ciężkości zaburzenia BED.
2. U pacjentów chorujących na zaburzenie z napadami objadania występuje wysoki poziom współistnienia depresji i zaburzeń lękowych.
3. HADS jest skalą użyteczną w badaniu przesiewowym depresji i zaburzeń lękowych u chorych z BED.
4. Codzienna dieta osób z zespołem napadowego objadania się cechuje wysoka ilość węglowodanów prostych i spożywanego tłuszczu zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych - a niskim spożyciem białka.

7. Literatura

- Allison KC, Wadden TA, Sarwer DB i in. (2006) Night eating syndrome and binge eating disorder among persons seeking bariatric surgery: prevalence and related features. *Obesity (Silver Spring)*.14 Suppl 2:77–82.
- American psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-5)*; Washington DC
- Annagur B., Orhan O., Ozer A. i in. (2015) The Effects of Depression and Impulsivity on Obesity and Binge Eating Disorder Bilge. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 25(2):162-70

- Bąk-Sosnowska M. (2009) Interwencja psychologiczna w zespole kompulsywnego jedzenia
Psychological intervention in binge eating disorder. *Psychiatria Polska* tom XLIII, 4. 445–456
- Flaskerud JH. (2010) Fat studies, binge eating, obesity and health or illness. *Issues in Mental Health Nursing*. 31(7): 491–493.
- Gormally J, Black S, Daston S i in. (1982). The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addictive Behaviors Journal*. 7(1): 47–55.
- Iacovino JM, Gredysa DM, Altman M i in. (2012). Psychological treatments for binge eating disorder. *Current Psychiatry Reports*. 14 (4): 432–46.
- Jarras KN. (2008) Familiarity and heritability of binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*; 41:174-179.
- Jens K. Dahl, Lasse Eriksena, Einar Vedul-Kjelsås i in. (2012) Depression, anxiety, and neuroticism in obese patients waiting for bariatric surgery: Differences between patients with and without eating disorders and subthreshold binge eating disorders. *Obesity Research & Clinical Practice*. 6, 139—147
- Ketata W, Aloulou J, Charfi N i in. (2009) Binge eating disorder and obesity: Epidemiological, clinical and psychopathological aspects. A study of an obese population in Sfax (Tunisia). *Annales d'Endocrinologie Journal*. 70(6): 462–467.
- Kimberly A. (2016) Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*; 165(6): 409–420.
- Markowicz-Narękwicz AE. (2009-2011). Związek między wydzielaniem neuroprzekaźników a powstawaniem chorób psychicznych – na szczegółowo omówionym przykładzie depresji. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*.1427-1440: 55-59
- Raymond, Nancy C., Brooke Neumeyer i in. (2003). Energy intake patterns in obese women with binge eating disorder. *Obesity Research*. 11: 869 – 879
- Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM, Sullivan PF i in. (2004) Psychiatric and medical symptoms in binge eating in the absence of compensatory behaviors. *Obesity Research*. 12:1445-1454.

20. Wpływ czynników społeczno-ekonomicznych na wielkość rodziny w Polsce okresu industrializacji. Część 1. Rola wyznania i statusu społecznego

The impact of socio-economic factors on the size of the family in Poland during the period of industrialization. Part 1. The role of religion and social status

Helena M. Repczyńska

Zakład Ekologii Ewolucyjnej Człowieka, Wydział Biologii,
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Opiekun naukowy: Grażyna Liczbińska

helenarepczynska@gmail.com

Słowa kluczowe: odstępstwa intergenetyczne, wiek matki, liczba dzieci, sytuacja społeczno-ekonomiczna, wyznanie

Streszczenie

Celem pracy jest ocena płodności wśród mieszkańców Łodzi w II połowie XIX i na początku XX wieku. Materiałem wykorzystanym do badań były karty meldunkowe mieszkańców Łodzi za lata 1916–1921, zdeponowane w Archiwum Państwowym w Łodzi. W pracy wykorzystano 1495 kart meldunkowych ułożonych według ich kolejności alfabetycznej. Spisano z nich informacje o datach urodzenia rodziców i dzieci, a także dane na temat wyznania rodziców i zawodu ojca. Na podstawie dat urodzenia matki i dzieci obliczono wiek kobiet w momencie porodu. Obliczono także średnią liczbę dzieci w rodzinie oraz średnie długości odstępów intergenetycznych. Najwyższą liczbę potomstwa odnotowano w rodzinach wyznania mojżeszowego, najmniejszą – w rodzinach ewangelickich. W przypadku statusu społecznego, najwięcej dzieci liczyły rodziny kupieckie, najmniej – robotnicze.

1. Wstęp

Wiek XIX i początek XX były w Polsce okresem rewolucji industrialnej. Industrializacja wiązała się ze wzrostem tempa urbanizacji, czego konsekwencją było rozrastanie się miast. Kolejnym skutkiem industrializacji były ruchy migracyjne do miast. Ludność ośrodków zurbanizowanych różniła się pod względem pochodzenia, narodowości, wyznania oraz statusu społeczno-ekonomicznego. Wraz z rozwojem i powiększaniem się ośrodków miejskich, różnice społeczno-ekonomiczne pogłębiały się coraz bardziej pomiędzy ich mieszkańcami. Duże miasta stwarzały olbrzymią anonimowość, co osłabiało więzi społeczne, generowało wzrost przestępczości i obniżało poczucie bezpieczeństwa (Łukasiewicz 2014).

Łódź jest bardzo dobrym przykładem miasta okresu industrializacji na ziemiach polskich. Swoją intensywny rozwój zawdzięczała przemysłowi włókienniczemu. Najdynamiczniejszy rozkwit miasto przeżywało w XIX wieku. Odnotowywano w nim wówczas największe przyrosty ludności (Janczak 1982). Do miasta przybywali mieszkańcy z prowincji w poszukiwaniu pracy. Już w pierwszej połowie XIX wieku Łódź była miastem zróżnicowanym narodowościowo i wyznaniowo. Zróżnicowanie to pogłębiało się wraz z rozwojem ludnościowym. W latach 20. XIX wieku w Łodzi przeważała ludność polska, w znakomitej większości wyznania katolickiego. Napływ imigrantów spowodował zmianę w strukturze narodowościowej i wyznaniowej. W latach 30. XIX wieku w Łodzi zaczęli dominować Niemcy, a co za tym idzie – wyznanie protestanckie. Było to spowodowane wyraźną przewagą liczby rękodzielników przybywających do Łodzi z Niemiec (Rzepakowski 2008). W latach 1823–1848 do miasta napływała głównie ludność spoza Królestwa Polskiego. Po zniesieniu uwłaszczenia chłopów w zaborze rosyjskim w 1864 roku miała miejsce kolejna nasilona fala ruchów migracyjnych. Ruch wędrowny był głównym czynnikiem dynamizującym Łódź, po nim dopiero przyrost naturalny (Janczak 1982). Położenie Łodzi w granicach zaboru rosyjskiego wiązało się z napływem urzędników z Rosji, którzy w znakomitej większości byli wyznania prawosławnego. Kolejną grupą wyznaniową byli Żydzi (Janczak 1982). Industrializująca się Łódź przyciągała jak magnes nie tylko poszukujących pracy w fabrykach, ale również osoby, które mogły bogacić się na przemyśle włókienniczym i bawełnianym, na przykład kupców czy właścicieli fabryk. Wśród

fabrykantów była ludność wyznania mojżeszowego. Stanowiła ona w mieście od 10% w połowie lat 40. XIX wieku do ponad 20% w latach 60. XIX wieku (Janczak 1982).

Łódź począwszy od XIX wieku była miastem, w którym w strukturze demograficznej przeważały kobiety nad mężczyznami. W mieście wskaźnik feminizacji wahał się pomiędzy 105–109 kobiet na każde 100 mężczyzn. Było to spowodowane ich dominacją na rynku pracy. Robotnice zatrudniane w fabrykach stanowiły najliczniejszą grupę wśród wszystkich osób pracujących w przemyśle (Janczak 1982; Sikorska-Kowalska 2013).

Niewiele wiemy, na ile industrializacja i związane z nią ruchy migracyjne z terenów wiejskich do miast, zmieniły wzorce płodności w rodzinie miejskiej. Celem pracy jest próba scharakteryzowania modelu rodziny miejskiej okresu industrializacji oraz jego religijnych i społeczno-ekonomicznych uwarunkowań, na przykładzie Łodzi pod koniec XIX i na początku XX wieku.

2. Materiał i Metody

Historia ewidencji ludności Łodzi sięga 1818 roku (Janczak 1982). Na podstawie Kodeksu Napoleona oraz Kodeksu Cywilnego Królestwa Polskiego mieszkańcy rejestrowani byli w księgach ludności w miejscu ich stałego zamieszkania (Janczak 1982; Janik 2012). Zgodnie z ustaleniami tych przepisów prawnych, stan ludności należało ciągle aktualizować. Zmarli oraz emigranci byli z ksiąg wykreślanii, zaś każde nowo narodzone dziecko i imigranci – wpisywani do rejestru. W celu lepszego kontrolowania przyrostu naturalnego, rejestracja obejmowała ludność wszystkich stanów i wyznań. Ewidencja ludności miała również na celu kontrolowanie liczby rekrutów do służby wojskowej (Janik 2012).

W niniejszych badaniach wykorzystano karty meldunkowe ludności Łodzi, zdeponowane w Archiwum Państwowym w Łodzi. Dostęp do kart jest możliwy przez stronę internetową <http://www.szukajwarchiwach.pl>. Karty te są bardzo cennym źródłem informacji o historiach reprodukcyjnych kobiet, ponieważ zawierają dane dotyczące kompletnych rodzin (spisani rodzice i ich dzieci). Pozwala to na szybkie gromadzenie danych o historiach tych rodzin. Wykorzystane w pracy karty pochodzą z początku XX wieku, a dokładniej z trzech niezależnych spisów ludności: w 1916, 1919 i 1921 roku. Prowadzone były one w języku polskimi i niemieckim. Podczas dwóch pierwszych spisów każda pojedyncza karta obejmowała członków całej rodziny. Od spisu w roku 1921 mieszkańcy byli rejestrowani na osobnych kartach, co utrudnia nieco badaczowi grupowanie ich w poszczególne rodziny (Janik 2012).

Wykorzystane w pracy karty meldunkowe zawierały takie informacje jak: imię i nazwisko ojca, data, miejsce i powiat (Kreis) urodzenia, stan cywilny, zawód i adres zamieszkania. Na kartach były także dane dotyczące pozostałych członków rodziny: imiona, daty i miejsca urodzenia żony i jej dzieci oraz wyznanie. Z informacji zawartych na kartach meldunkowych wykorzystano następujące zmienne: wyznanie matki i zawód ojca. W obrębie tych zmiennych wydzielono poszczególne kategorie i odpowiednio je kodowano. Zmienna „wyznanie” obejmowała 4 kategorie: (0) katolickie, (1) ewangelickie (2) mojżeszowe i (3) prawosławne. W przypadku zmiennej „zawód ojca” wydzielono następujące kategorie: (0) robotnik, (1) rzemieślnik, (2) kupiec, (3) inteligencja, (4) inne (np. rolnik, wojskowy, właściciel sklepu). Ponieważ wyznawcy religii prawosławnej byli w materiale reprezentowani przez pojedyncze osoby, nie uwzględniono ich w dalszych analizach.

Na podstawie informacji o dacie urodzenia matki oraz dzieci oszacowano wiek kobiet w momencie kolejnych porodów. Na podstawie dat porodów obliczono w miesiącach długości odstępów intergenetycznych. Odstęp intergenetyczny definiowany jest jako czas, jaki upłynął pomiędzy kolejnymi porodami (Kuklo 2009). Dla całego materiału obliczono średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe liczby dzieci, wieku matki w chwili kolejnych porodów oraz długości odstępów pomiędzy porodami. Średnie i odchylenia standardowe obliczono również dla liczby dzieci, wieku matki w chwili porodów i długości odstępów intergenetycznych według wyznania matki oraz statusu społecznego rodziny, mierzonego zawodem ojca. W odniesieniu do różnych okresów historycznych, zawód ojca był traktowany jako wyznacznik sytuacji społeczno-ekonomicznej rodziny: lepszy zawód wiązał się z lepszym wykształceniem i wyższymi zarobkami i odwrotnie. W pracy przyjęto za literaturę (Liczbińska i in. 2018b; Pankowski 2018), że partnerzy pobierali się

głównie w obrębie swojej grupy społecznej, tzn. związki małżeńskie zawierano z osobami o podobnym statusie społeczno-ekonomicznym. Zawód ojca zatem odzwierciedlał status całej rodziny (Liczbińska i in. 2018a, 2016). Z kolei wyznaczenie matki znalazło swoje odbicie w pielęgnowaniu tradycji rodzinnych, religijności, stosunku do antykoncepcji, sposobie wychowania dzieci, itp. (np. Liczbińska 2015, 2012; Liczbińska i Nowak 2015; Liczbińska i in. 2018b).

Różnice pomiędzy średnimi wartościami zmiennych opisujących płodność według statusu społeczno-ekonomicznego i wyznaczenia testowano jednoczynnikową analizą wariancji ANOVA. Przyjęto poziomy istotności: $p < 0,05$ i $p < 0,001$.

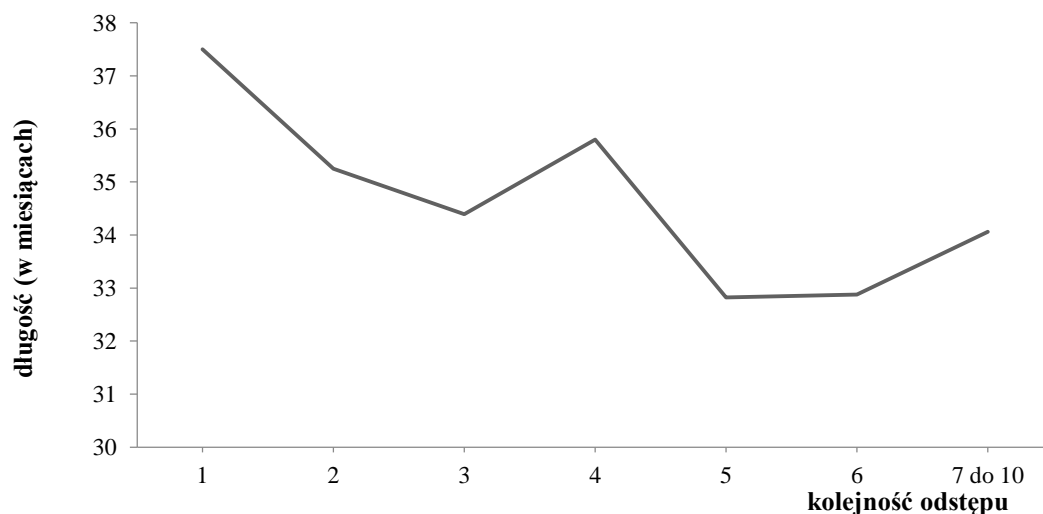
3. Wyniki

Tab. 1 pokazuje parametry rozkładu liczby dzieci i wieku matki w momencie kolejnych porodów. W badanym okresie przeciętna kobieta w Łodzi rodziła średnio 2,9 dzieci. Wiek matki w chwili porodów wynosił od 25,8 lat (w momencie rodzenia pierwszego dziecka) do 40,3 lat (wiek rodzenia ostatniego dziecka). Kobiety w Łodzi wykorzystywały prawie 15 lat na funkcje prokreacyjne z całego okresu reprodukcyjnego, liczącego 34 lata.

Rys. 1. pokazuje rozkłady długości odstępów intergenetycznych według ich kolejności. Wraz z kolejnymi odstępami widać wyraźny spadek ich długości. Najdłuższy interwał wynosił 37 miesięcy i został odnotowany pomiędzy pierwszym a drugim porodem.

Tab. 1. Parametry rozkładu liczby dzieci i wieku matki w momencie kolejnych porodów

	N	\bar{X}	SD
Liczba dzieci	1035	2,885	1,79
Wiek matki podczas 1. porodu	1019	25,79	6,69
Wiek matki podczas 2. porodu	761	28,47	6,22
Wiek matki podczas 3. porodu	507	30,76	6,06
Wiek matki podczas 4. porodu	321	33,01	5,97
Wiek matki podczas 5. porodu	178	34,41	5,51
Wiek matki podczas 6. porodu	85	35,51	5,18
Wiek matki podczas 7. porodu	51	36,82	5,29
Wiek matki podczas 8. porodu	24	37,71	4,40
Wiek matki podczas 9. porodu	10	38,70	4,16
Wiek matki podczas 10. porodu	3	40,33	2,08



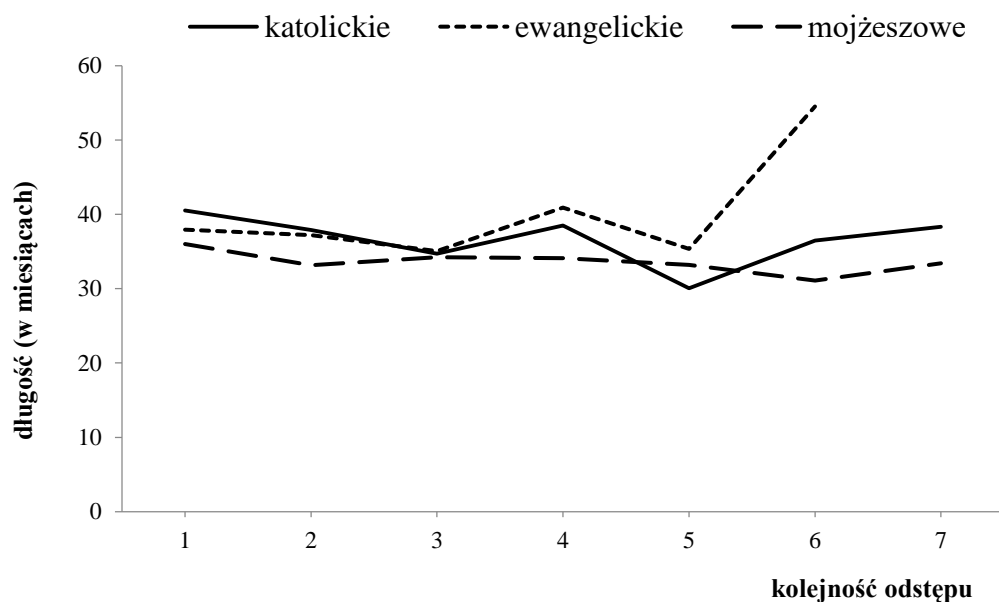
Rys. 1. Średnie długości kolejnych odstępów pomiędzy porodami

Wyznanie kobiet istotnie różnicowało liczbę dzieci w rodzinie łódzkiej. Analiza wariancji potwierdziła istnienie różnic pomiędzy kobietami wyznania katolickiego, ewangelickiego i mojżeszowego: największą średnią liczbą dzieci charakteryzowały się kobiety wyznania żydowskiego (3,1 dzieci), a najniższą kobiety wyznania ewangelickiego – 2,4 dzieci (Tab. 2).

Tab. 2. Parametry rozkładu liczby dzieci i wieku matki w momencie kolejnych porodów według wyznania matki

Wyznanie matki	katolickie			ewangelickie			mojżeszowe		
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD
Liczba dzieci*	340	2,59	1,55	133	2,38	1,25	543	3,15	1,98
Wiek matki podczas 1. por.	335	25,62	6,94	132	26,02	6,76	533	25,91	6,54
Wiek matki podczas 2. por.	235	28,56	6,17	100	29,35	6,87	414	28,27	6,12
Wiek matki podczas 3. por.	149	31,65	6,29	49	32,00	7,33	302	30,13	5,64
Wiek matki podczas 4. por.	88	34,11	6,78	20	33,50	5,07	208	32,52	5,67
Wiek matki podczas 5. por.	36	35,42	5,96	8	36,88	5,06	133	34,00	5,40
Wiek matki podczas 6. por.	16	35,50	3,18	4	37,50	3,00	64	35,38	5,71
Wiek matki podczas 7. por.	9	37,22	3,83	2	40,50	0,71	40	36,55	5,67
Wiek matki podczas 8. por.	4	40,00	7,44	–	–	–	20	37,25	3,65
Wiek matki podczas 9. por.	–	–	–	–	–	–	10	37,70	4,16
Wiek matki podczas 10. por.	–	–	–	–	–	–	3	40,33	2,08

Wyniki testu ANOVA: $*F_{3,1014}=13,416$; $p<0,001$



Rys. 2. Średnie długości kolejnych odstępów pomiędzy porodami według wyznania matki

Różnice pomiędzy wyznaniem widać również w długościach odstępów intergenetycznych: najkrótsze odnotowano wśród kobiet wyznania mojżeszowego, najdłuższe u protestantek (Rys. 2). Formalnie różnice te są jednak statystycznie nieistotne.

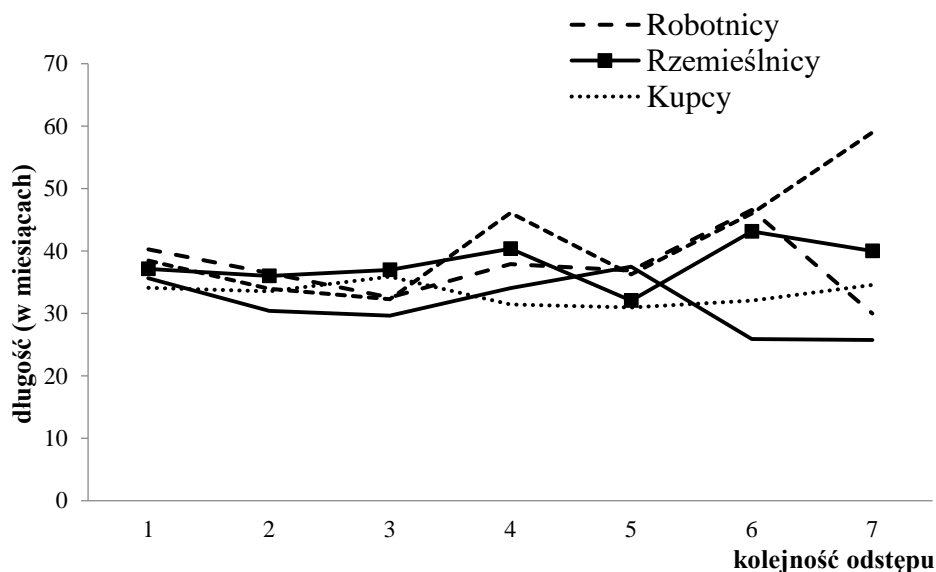
Pozycja społeczno-ekonomiczna rodziny także różnicowała liczbę dzieci w rodzinie łódzkiej pod koniec XIX i początku XX wieku. Najwyższą średnią liczbę dzieci notowano w rodzinach

kupieckich (3,5 dzieci), zaś najniższą w rodzinach robotniczych (2,7 dzieci) (Tab. 4). Różnice te są statystycznie istotne.

Tab. 4. Parametry rozkładu liczby dzieci według zawodu ojca

Zawód ojca	N	\bar{X}	SD
Robotnicy	188	2,74	1,54
Rzemieślnicy	167	2,96	1,61
Kupcy	254	3,48	1,98
Inteligencja	62	2,95	1,80
Inne	51	3,31	2,21

Wyniki testu ANOVA: $F_{4,708}=5,227$; $p<0,001$



Rys. 3. Średnie długości kolejnych odstępów pomiędzy porodami według statusu społecznego rodziny

Formalnie analiza wariancji nie potwierdziła różnic w długościach odstępów intergenetycznych według statusu społecznego rodziny. Widać jednak, że odstęp pomiędzy pierwszym a drugim porodem (pierwszy odstęp intergenetyczny) w rodzinach robotniczych wynosił 40 miesięcy, zaś w rodzinach kupieckich był on o 6 miesięcy krótszy. W rodzinach inteligenckich odstęp począwszy od piątego rozciągają się w czasie (Rys. 3).

4. Dyskusja

Przemysłowa Łódź końca XIX i na początku XX wieku była miastem zróżnicowanym pod względem wyznaniowym. W świetle uzyskanych wyników, rodziny wyznania mojżeszowego były najbardziej liczne, zaś w rodzinach protestanckich odnotowano najmniejszą liczbę dzieci. Wśród katolików rodzilo się niemal troje dzieci, czyli mniej niż w rodzinach żydowskich, zaś więcej niż w ewangelickich. Literatura podkreśla, że różnice w płodności pomiędzy wyznawcami różnych religii wynikały z ich odmiennego podejścia do kwestii liczby potomstwa i związanej z tym wielkości rodziny (Dorff 1986; Ferngren 1986; Lindberg 1986; O'Connell 1986; Liczbińska 2015, 2009). Wyznawcy judaizmu hołdowali tradycji posiadania dużej liczby dzieci w rodzinie. Ludność wyznania mojżeszowego traktowała bowiem potomstwo jako dar i błogosławieństwo Boga. Żydzi wkładali dużo wysiłku w leczenie bezpłodności czy zapobieganie poronieniom. Ciężarne kobiety nosiły ponadto amulety, czytały specjalnie dobrane fragmenty Tory, czy też spożywały odpowiednio

przygotowane potrawy w nadziei, że ich dzieci przyjdą na świat żywe i zdrowe. Antykoncepcja dozwolona była jedynie w przypadku choroby i zagrożenia zdrowia rodziców. Takie podejście wynikało z ogólnie przyjętego w religii możeszowej „zakazu marnowania nasienia” i obowiązku mężczyzny zaspokajania potrzeb żony, w tym również potrzeb seksualnych (Dorff 1986). Kościół katolicki popierał naturalną płodność. Niedozwolona była jakakolwiek forma kontroli poczęć (O’Connell 1986; Liczbińska 2009). Doktryna Kościoła katolickiego rozszerzała rozumienie piątego przykazania Dekalogu „Nie zabijaj” o nie powodowanie uszczerbku na zdrowiu. Zgodnie z nim, antykoncepcja pojmowana jako marnowanie plemników, była surowo zabroniona. Z zasad panujących w katolicyzmie wynikało, iż stosunek płciowy ma na celu spłodzenie potomka. *Coitus interruptus* oraz antykoncepcja uznawane były za czyn niemoralny. Jedyną dozwoloną metodą zapobiegającą ciąży była abstynencja seksualna. Okresy takiej abstynencji dyktowane były m.in. kalendarzem liturgicznym, czy wzmożonymi pracami polowymi (Liczbińska 2015, 2012).

W Kościele protestanckim dla odmiany nie ingerowano w seksualność małżonków (Liczbińska i in. 2018c). Nie zajmowano jednoznacznego stanowiska w kwestii antykoncepcji. Dawało to ewangelikom większą swobodę regulacji liczby urodzeń. Dla ewangelików ważna była własna interpretacja Biblii. Dlatego protestanci, podpierając się stanowiskiem, iż Pismo święte zezwala na współżycie nie tylko w celach prokreacyjnych, ale i dla osiągnięcia przyjemności, zaczęli kontrolować liczbę poczęć (Ferngren 1986; Lindberg 1986). W przeciwieństwie do żyjących w celibacie księży katolickich, pastory ewangelicy mogli zakładać rodziny. Stosowali też kontrolę urodzeń, aby ograniczyć liczbę dzieci w swoich rodzinach (Liczbińska 2012). Scharakteryzowane powyżej podejście żydów, katolików i protestantów do spraw związanych z seksualnością i wielkością rodziny tłumaczy różnice w liczbie dzieci w rodzinie łódzkiej według wyznania matki. Pomimo istotnego zróżnicowania w liczbie potomstwa według wyznania, wyniki prezentowanych badań nie potwierdzają różnic w wieku kobiety w chwili rodzenia pierwszego dziecka i w długościach odstępów intergenetycznych według badanych wyznań. Innymi słowy, początek reprodukcji i częstota porodów były wśród łodzianek podobne, niezależnie od ich wyznania. Zatem różnica w liczbie dzieci musiała wynikać z odmiennego momentu zakończenia reprodukcji. Łódzkie protestantki najprawdopodobniej wcześniej kończyły reprodukcję (patrz: Tab. 2, Ryc. 2.). Kwestia ta wymaga jednak głębszych analiz.

Jak już wspomniano wcześniej, w populacjach z różnych okresów historycznych zawód ojca był wyznacznikiem statusu społeczno-ekonomicznego (np. Liczbińska i in. 2018a). Literatura podaje, iż w XIX i na początku wieku XX wieku w większości populacji zawód ojca był negatywnie skorelowany z liczbą dzieci w rodzinie: im lepszy zawód/ wyższy status społeczno-ekonomiczny, tym mniej dzieci w rodzinie i na odwrót. Na przykład, na XIX-wiecznych wsiach niemieckich z regionu Ortenau robotnicy dniówkowi mieli 7 dzieci, zaś zamożniejsi od nich rolnicy – 5,4 dzieci (Gehrmann 2017). Podobny wzorzec utrzymywał się chociażby w Poznaniu przez cały XIX wiek (Makowski 1992; Liczbińska i in. 2018c). Osoby zamożniejsze i lepiej wykształcone były bardziej świadome swojej seksualności i stosowały kontrolę urodzeń. Pojawia się też w literaturze dyskusja na temat świadomego dążenia do posiadania mniejszej liczby dzieci przez osoby o wysokim statusie społeczno-ekonomicznym po to, aby zapobiec rozpraszaniu dóbr i utrzymać je w rodzinie (Cummins 2009).

W Łodzi najwyższą liczbę dzieci odnotowano w rodzinie kupieckiej, a więc w grupie o wysokim statusie społeczno-ekonomicznym. Warto jednak podkreślić, że w mieście pozycja społeczna była silnie związana z wyznaniem. Jak już wspomniano wcześniej, znakomita większość kupców i fabrykantów wywodziła się ze środowisk wyznania możeszowego, w których rodiło się najwięcej dzieci. Z kolei w rodzinach robotniczych dzieci było najmniej. Mogło to wynikać z faktu, iż kobiety ze środowisk robotniczych istniały już wówczas na rynku pracy i odkładały w czasie decyzje związane z macierzyństwem. Wyniki prezentowanych badań nie potwierdzają istnienia różnic pomiędzy długościami odstępów intergenetycznych według statusu społecznego rodziny. Nie znamy też ani początku, ani końca reprodukcji kobiet ze względu na ich pochodzenie społeczne. Wydarzenia te mogły odgrywać bardzo ważną rolę w kształtowaniu się modelu rodziny łódzkiej w zależności od jej położenia na drabinie społecznej. Zostaną zatem zbadane w przyszłości.

5. Podsumowanie i wnioski

Przeciętna łodzianka rodziła pod koniec XIX i na początku XX wieku średnio prawie 3 dzieci. Wyznanie różnicowało liczbę dzieci w rodzinie: najczęściej odnotowano ich w rodzinach żydowskich, najmniej wśród protestantów. Status społeczno-ekonomiczny również wpływał na wielkość rodziny: najczęściej dzieci rodziło się w rodzinach kupców, najmniej w rodzinach robotniczych.

Wymienione zmienne kulturowe mogły wpływać na wielkość rodziny poprzez wiek matki w chwili rodzenia pierwszego i ostatniego dziecka oraz regulowanie (świadome?) odstępów pomiędzy porodami. Kwestie te wymagają jednak dokładniejszych analiz.

6. Literatura

- Cummins NJ (2009) *Why Did fertility Decline? An Analysis of the Individual Level Economic Correlated of the Nineteenth Century Fertility Transition in England and France*. Londyn: Department of Economic History of the London School of Economics for the degree of Doctor of Philosophy, Maszynopis pracy doktorskiej.
- Dorff EN (1986) *The Jewish Tradition*. w: R. L. Numbers, D. W. Amundsen (red.) *Caring and Curing: Health and Medicine in the Western Religious Traditions*. New York: Macmillan Publishing Company, 5–39.
- Ferngren GB (1986) *The Evangelical-Fundamentalist Tradition*. w: R. L. Numbers, D.W. Amundsen (red.) *Caring and Curing: Health and Medicine in the Western Religious Traditions*, New York: Macmillan Publishing Company, 486–511.
- Gehrmann R (2017) *Denomination and number of children: the case of rural Baden, 18th/ 19th Century*, „*Historical Social Research*” 42: 92–113.
<http://www.szukajwarchiwach.pl>
- Janczak J (1982) *Ludność Łodzi przemysłowej 1820 – 1914*. Łódź: Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego.
- Janik A (2012) *Ewidencja ludności z XIX i I połowy XX wieku przechowywana w Archiwum Państwowym w Łodzi*, „*Rocznik Łódzki*” LIX: 187–195.
- Kuklo C (2009) *Demografia Rzeczypospolitej przedrozbiorowej*. Warszawa: Wydawnictwo DiG.
- Liczbińska G (2009) *Umieralność wśród katolickiej i ewangelickiej ludności historycznego Poznania*. Poznań: Biblioteka Telgte.
- Liczbińska G (2012) *Fertility and family structure in the Lutheran population of the parish of Trzebosz in the second half of the 19th century and at the beginning of the 20th century*, „*The History of the Family*” 17 (2): 142–156.
- Liczbińska G (2015) *Lutherans in the Poznań province. Biological dynamics of the Lutheran population in the 19th and early 20th centuries*. Hamburg: Verlag Dr. Kovač.
- Liczbińska G, Nowak E (2015) *Reproductive behaviour in the Lutheran urban family from historical Poland (the Parish of St. Peter from Poznań, the second half of the nineteenth century)*, „*The History of the Family*” 20 (2): 122–140.
- Liczbińska G, Czapla Z, Nowak O et al. (2016) *Body mass index values of conscripts in the Polish lands under Prussian rule in the late 19th and early 20th centuries*, „*Economics and Human Biology*” 21: 75–83.
- Liczbińska G, Czapla Z, Piontek Jetal. (2018a.) *Age at menarche in Polish University students born before, during and after World War II: economic effects*, „*Economics and Human Biology*” 28: 23–28.
- Liczbińska G, Kledzik A, Koziarska-Kasperczyk R (2018b.) *Criteria of Partner Selection and Factors Influencing the Age at Marriage in the Poznań Province in the 19th and Early 20th Centuries*, „*Romanian Journal of Population Studies*” XII (1): 5–22.
- Liczbińska G, Syska E, Koziarska-Kasperczyk R et al. (2018c.) *Marital Fertility and the Family in Poland from Late Nineteenth to Early Twentieth Century*, „*Journal of Interdisciplinary History*” XLIX (2): 279–303.

- Lindberg C (1986) The Lutheran Tradition. w: R. L. Numbers, D. W. Amundsen (red.) Caring and Curing. Health and Medicine In the Western Religious Tradition, New York: Macmillan Publishing Company, 173–203.
- Łukasiewicz D (2014) Przemiany przestępczości w Prusach w XVIII i XIX wieku (do 1871 r.), „Colloquium Wydziału Nauk Humanistycznych i Społecznych Kwartalnik” 3/2014: 65–96.
- Makowski K (1992) Rodzina poznańska w I połowie XIX. Poznań: Wydawnictwo Poznańskie.
- O’Connell MR (1986) The Roman Catholic Traditions since 1545. w: R. L. Numbers, D. W. Amundsen. (red.) Caring and Curing: Health and Medicine in the Western Religious Tradition, New York: Macmillan Publishing Company, 108–145.
- Pankowski P (2018) Zawieranie małżeństw w Wielkopolsce w XIX i na początku XX wieku. Część 2. Kryterium doboru partnera. w: Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce. Nauki Humanistyczne i Społeczne. Część I. J. Leśny, J. Nyćkowiak (red.), Poznań: Młodzi Naukowcy.
- Rzepakowski A (2008) Skład narodowościowy, wyznaniowy i językowy Łodzi w Drugiej Rzeczypospolitej, „Przegląd Nauk Historycznych” VII, 1: 87–104.
- Sikorska-Kowalska M (2013) Czy Łódź w XIX wieku była miastem kobiet?, „Studia z Historii Społeczno-Gospodarczej”, XI, 19–28.

21. Wpływ czynników społeczno-ekonomicznych na wielkość rodziny w Polsce okresu industrializacji. Część 2. Rola narodowości i migracji

The impact of socio-economic factors on the size of the family in Poland during the period of industrialization. Part 2. The role of nationality and migration

Helena M. Repczyńska

Zakład Ekologii Ewolucyjnej Człowieka, Wydział Biologii,
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Opiekun naukowy: Grażyna Liczbińska

helenarepczynska@gmail.com

Słowa kluczowe: odstępstwa intergenetyczne, wiek matki, liczba dzieci, narodowość, pochodzenie terytorialne

Streszczenie

Celem badań była próba oceny wpływu narodowości i migracji na wielkość rodziny w Polsce okresu industrializacji (XIX i na początek XX wieku). Materiałem badawczym były karty meldunkowe mieszkańców Łodzi za lata 1916–1921, zdeponowane w Archiwum Państwowym w Łodzi. Wykorzystano 1495 kart meldunkowych, z których spisano informacje o datach urodzenia rodziców i dzieci oraz o narodowości rodziców i miejscu ich pochodzenia (urodzenia). Obliczono średni wiek kobiety w chwili kolejnych porodów, średnią liczbę dzieci w rodzinie oraz średnie długości odstępów między porodami według narodowości i miejsca pochodzenia rodziców. Najwięcej dzieci odnotowano w rodzinach narodowości żydowskiej, a najmniej w rodzinach niemieckich. W rodzinach przybyszów do Łodzi zaobserwowano istotnie więcej dzieci niż wśród rdzennych mieszkańców miasta.

1. Wstęp

W Polsce wiek XIX i początek XX to czas rewolucji industrialnej. Industrializacji towarzyszył napływ imigrantów do szybko rozwijających się ośrodków przemysłowych. W miastach wraz ze zwiększającą się liczbą mieszkańców, pogłębiały się różnice pomiędzy nimi ze względu na pochodzenie społeczne, narodowościowe a nawet i terytorialne (Janczak 1982).

Przykładem ośrodka miejskiego z tego okresu jest Łódź, która intensywny rozwój zawdzięczała przemysłowi włókienniczemu. Do Łodzi migrowali mieszkańcy okolicznych wsi, mniejszych i mniej atrakcyjnych pod względem ekonomicznym miasteczek, a nawet ludność spoza granic Królestwa Polskiego. Magnesem przyciągającym przybyszów był rynek pracy. W latach 20. XIX wieku w łódzkim ośrodku przemysłowym przeważała ludność polska. Jednak późniejszy napływ migrantów spowodował zmianę w strukturze narodowościowej: w latach 30. XIX wieku w Łodzi zaczynała już dominować ludność niemiecka (Rzepakowski 2008). Ponieważ Łódź znajdowała się w granicach administracyjnych Królestwa Polskiego (ziemie polskie pod zaborem rosyjskim), spowodowało napływ do miasta urzędników z Rosji. Kolejną grupą narodowościową, wpisaną w przestrzeń miejską, byli Żydzi (Janczak 1982).

Niniejsza praca stanowi kontynuację pilotażowych badań nad rodziną miejską okresu industrializacji (patrz: Repczyńska 2019). W tym opracowaniu skupiono się na charakterystyce modelu rodziny łódzkiej pod koniec XIX i na początku XX wieku biorąc pod uwagę miejsce pochodzenia, a zatem migracje rodziców do Łodzi, i ich narodowość.

2. Materiały i metody

Wykorzystanym do badań materiałem były karty meldunkowe mieszkańców Łodzi. Karty te pochodzą z lat 1916, 1919 i 1921, kiedy to odbyły się w mieście trzy niezależne spisy ludności. W trakcie spisów w latach 1916 i 1919 jedna karta obejmowała całą rodzinę. Spis ludności w 1921 roku wprowadził zmiany, polegające na tym, iż każda karta obejmowała wyłącznie jednego mieszkańca. Z punktu widzenia badacza rodziny z tamtego okresu utrudnia to rekonstruowanie historii

rodzin, ponieważ ich członków należy szukać na osobnych kartach (Janik 2012). Karty zdeponowane są w Archiwum Państwowym w Łodzi, ale dostęp do ich zawartości jest możliwy przez stronę internetową <http://www.szukajwarchiwach.pl>.

Do przygotowania tej pracy przeanalizowano karty meldunkowe 1495 losowo wybranych rodzin. Jak już wspomniano w poprzednim opracowaniu (Repczyńska 2019), karty meldunkowe zawierały następujące informacje: imię i nazwisko ojca, datę, miejsce i powiat (Kreis) urodzenia, stan cywilny, narodowość, zawód i adres zamieszkania, imię, datę i miejsce urodzenia żony, jej wyznanie i narodowość, imiona, daty i miejsca urodzenia dzieci. W tym opracowaniu do analizy wykorzystano następujące 2 zmienne jakościowe: miejsce urodzenia rodziców i ich narodowość. W przypadku zmiennej „miejsce urodzenia” wydzielono 2 kategorie: (0) rodzice urodzeni w Łodzi oraz (1) urodzeni poza Łodzią, czyli migranci, ludność napływowa. Zmienna „narodowość” obejmowała 5 kategorii: (0) narodowość polską, (1) niemiecką, (2) rosyjską, (3) żydowską, (4) inne (np. austriacka, czeska, litewska, francuska).

Znając daty urodzenia matek i ich dzieci dla poszczególnych kobiet obliczono ich indywidualny wiek rodzenia kolejnych dzieci. Na podstawie dat porodów obliczono w miesiącach długości poszczególnych interwałów pomiędzy porodami. Następnie obliczono średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe wieku matki w momencie kolejnych porodów, długości odstępów intergenetycznych i liczby dzieci według narodowości ojca i matki oraz miejsca pochodzenia rodziców. Różnice pomiędzy średnimi wartościami zmiennych opisujących płodność według narodowości i miejsca pochodzenia testowano jednoczynnikową analizą wariancji ANOVA.

Wykonano również analizę regresji logistycznej, za pomocą której zbadano, czy migracja rodziców do Łodzi wpłynęła na wzrost prawdopodobieństwa posiadania dużej liczby dzieci w rodzinie. Liczbę dzieci zakodowano biorąc pod uwagę obliczoną wcześniej średnią arytmetyczną liczby dzieci przypadającą na kobietę. Przypomnijmy, że średnia liczba dzieci w rodzinie łódzkiej obliczona na podstawie materiału z kart meldunkowych wynosiła 2,88 (patrz: Repczyńska 2019). Przyjęto następujący system kodowania zero-jedynkowego: (0) liczba dzieci w rodzinie była ≤ 3 i (1) liczba dzieci w rodzinie była > 3 .

W pracy przyjęto dwa poziomy istotności: $p < 0,05$ i $p < 0,001$. Do obliczeń wykorzystano program STATISTICA 12 (www.statsoft.com).

3. Wyniki

Różnice w liczbie dzieci według miejsca urodzenia ojca potwierdza jednoczynnikowa analiza wariancji. Największą średnią liczbę dzieci odnotowano w rodzinach, w których ojcowie byli przybyszami do Łodzi (3,22 dziecka na kobietę w rodzinie), natomiast istotnie mniejszą liczbę dzieci zaobserwowano w rodzinach rdzennych mieszkańców Łodzi – 2,6 dziecka na kobietę (Tab. 1).

Tab. 1. Parametry rozkładu liczby dzieci według miejsca urodzenia ojca

Miejsce urodzenia ojca	N	\bar{X}	SD
Urodzeni w Łodzi	152	2,64	1,59
Urodzeni poza Łodzią	562	3,22	1,88

$F_{1,712}=12,247$; $p < 0,001$

Tab. 2. Parametry rozkładu liczby dzieci według narodowości ojca

Narodowość ojca	N	\bar{X}	SD
Polska	294	2,79	1,54
Niemiecka	6	2,50	1,52
Żydowska	433	3,40	2,00

$F_{1,725}=19,640$; $p < 0,001$

Odnotowano ponadto różnice w liczbie dzieci według narodowości ojca: największą średnią liczbą dzieci charakteryzowały się rodziny, w których ojcowie byli narodowości żydowskiej (ponad

troje dzieci), najmniejszą zaś rodziny, w których ojcowie legitymowali się narodowością niemiecką – 2,5 dzieci. W rodzinach polskich przypadało na kobietę 2,8 dziecka (Tab. 2).

Różnice w liczbie dzieci i wieku matki odnotowano także według miejsca urodzenia matki. Kobiety, które przybyły do Łodzi z falą migrantów, rodziły istotnie więcej dzieci niż autochtoniczne mieszkanki Łodzi: odpowiednio 3 i 2,7 dziecka na kobietę. Różnice w wieku kobiet w momencie kolejnych porodów do piątego porodu były statystycznie istotne: imigrantki rodziły od 2–3 lat później niż autochtonki (Tab. 3).

Tab. 3. Parametry rozkładu liczby dzieci i wieku matki w momencie kolejnych porodów według miejsca urodzenia matki

Miejsce urodzenia matki	Urodzone w Łodzi			Urodzone poza Łodzią		
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD
Liczba dzieci*	259	2,70	1,71	727	2,96	1,83
Wiek matki podczas 1. porodu**	255	23,93	5,45	719	26,50	6,94
Wiek matki podczas 2. Porodu***	182	26,77	5,55	543	29,02	6,37
Wiek matki podczas 3. Porodu****	112	28,78	5,08	371	31,29	6,14
Wiek matki podczas 4. Porodu*****	70	31,30	5,16	235	33,51	6,07
Wiek matki podczas 5. Porodu*****	36	32,39	3,74	135	34,93	5,88
Wiek matki podczas 6. porodu	18	35,11	5,56	64	35,59	5,20
Wiek matki podczas 7. porodu	11	35,09	4,16	39	37,31	5,59
Wiek matki podczas 8. porodu	6	37,17	4,62	18	37,89	4,441
Wiek matki podczas 9. porodu	2	36,00	9,90	8	38,13	2,70
Wiek matki podczas 10. porodu	–	–	–	3	40,33	2,08

* $F_{1,984}=3,901$; $p<0,05$

** $F_{1,972}=28,659$; $p<0,001$

*** $F_{1,723}=18,034$; $p<0,001$

**** $F_{1,481}=15,502$; $p<0,001$

***** $F_{1,303}=7,672$; $p<0,001$

***** $F_{1,169}=6,031$; $p<0,05$

Ryc. 1. prezentuje długości odstępów pomiędzy porodami według ich kolejności u kobiet urodzonych w Łodzi oraz pochodzących spoza miasta. Ich długość wynosiła średnio od 33 do 38 miesięcy. Analiza wariancji nie potwierdziła jednak różnic w długości odstępów pomiędzy porodami ze względu na miejsce urodzenia matki.

Tab. 4. Parametry rozkładu liczby dzieci i wieku matki w momencie kolejnych porodów według jej narodowości

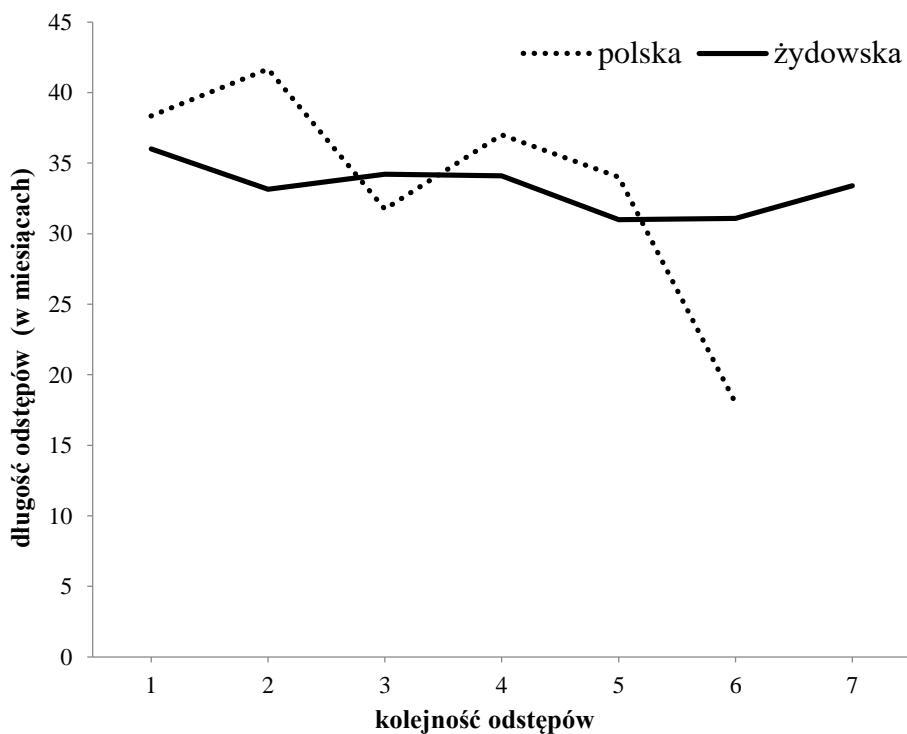
Narodowość matki	polska			żydowska		
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD
Liczba dzieci*	146	2,10	1,19	543	3,22	1,98
Wiek matki podczas 1. porodu	143	25,60	7,59	533	25,91	6,54
Wiek matki podczas 2. porodu	85	29,32	7,99	414	28,27	6,12
Wiek matki podczas 3. poród**	48	31,94	7,76	302	30,13	5,64
Wiek matki podczas 4. porodu	20	34,50	6,42	208	32,52	5,67
Wiek matki podczas 5. porodu	5	37,20	3,96	133	34,00	5,40
Wiek matki podczas 6. porodu	2	38,50	2,12	64	35,38	5,71

* $F_{1,687}=42,056$; $p<0,001$

** $F_{1,342}=4,325$; $p<0,05$



Rys. 1. Średnie długości odstępu pomiędzy porodami według miejsca urodzenia matki



Rys. 2. Średnie długości odstępu pomiędzy porodami według narodowości matki

Różnice w liczbie dzieci i wieku kobiet w momencie kolejnych porodów zostały uchwycone także ze względu na narodowość matki. Generalnie, kobiety narodowości żydowskiej rodziły

(średnio) ponad troje dzieci, tymczasem matki narodowości polskiej – ponad dwoje dzieci. Warto podkreślić, iż w materiale nie odnotowano kobiet narodowości niemieckiej. Polki rodziły od roku do dwóch lat później niż Żydówki. Analiza czynnikowa potwierdza jedynie różnice w wieku rodzenia trzeciego dziecka. Pozostałe różnice są statystycznie nieistotne (Tab.4).

Rys. 2. prezentuje długości odstępów intergenetycznych według narodowości kobiet. Długości kolejnych interwałów u matek narodowości żydowskiej utrzymywały się praktycznie na stałym poziomie: od 31 do 35 miesięcy. Odstęp między porodami u kobiet narodowości polskiej, za wyjątkiem odstepu 3 i 6, były o kilka miesięcy dłuższe od odpowiednich średnich odstępów w grupie kobiet narodowości żydowskiej. Analiza wariancji jednak nie potwierdza tych różnic.

Tab. 5. Wyniki analizy regresji logistycznej

Model	Estymator	Iloraz szans	-95 CL– +95 CL	p
Pochodzenie terytorialne/ miejsce urodzenia: W Łodzi/ spoza Łodzi	+	1,84	1,23–2,76	0,003

CI – przedziały ufności

Zaproponowany model regresji logistycznej (Tab. 5) potwierdza, iż napływ rodziców do Łodzi, głównie z terenów wiejskich, zwiększał prawdopodobieństwo posiadania większej liczby dzieci w rodzinie niż średnia na kobietę w badanej populacji. Przypomnijmy, że obliczona na podstawie materiału z kart meldunkowych średnia liczba dzieci na kobietę wynosiła prawie troje (Repczyńska 2019).

4. Dyskusja

Literatura podkreśla, że populacje wiejskie charakteryzowały się istotnie wyższą płodnością niż miejskie (Knodel 1988; Kuklo 2009; Liczbińska 2015; Liczbińska i Nowak 2015; Liczbińska i in. 2018). Na różnicę pomiędzy wielkością rodzin miejskich i wiejskich wpływał zazwyczaj niższy status społeczno-ekonomiczny ludności wiejskiej w porównaniu z mieszkańcami miast. Pociągało to za sobą szereg innych różnic: gorsze wykształceniem kobiet ze wsi, a w związku z tym brak świadomości seksualnej, niestosowanie świadomej kontroli urodzeń, nie planowanie wielkości rodziny (Kuklo 2009; Liczbińska 2015). Tymczasem literatura wskazuje na związek pomiędzy płodnością kobiet a ich wykształceniem: matki lepiej wykształcone rodziły mniej potomstwa, zaś kobiety gorzej wykształcone lub bez wykształcenia – rodziły z reguły dużo dzieci (np. Makowski 1992; Zielińska 2012; Gehrman 2017; Head-König 2017; Liczbińska i in. 2018). Na wsiach życie seksualne regulowane było kalendarzem prac polowych. Przekładało się to na wstrzemięźliwość seksualną w okresie wzmoczonych prac polowych: żniw czy też wykopków. Odbiciem takiego stanu rzeczy była obniżona częstość poczęć w wyżej wymienionych okresach w porównaniu z pozostałymi miesiącami roku (Henneberg i Kozak 1976; Piasecki 1990; Puch 1993; Liczbińska 2015). W miastach z kolei obowiązki zawodowe były rozłożone dość równomiernie w ciągu roku, zatem sezonowość poczęć i urodzeń powoli zanikała (Liczbińska i Nowak 2015).

Przypomnijmy, że Łódź w XIX wieku stała się ośrodkiem przemysłowym ściśle uzależnionym od tempa rozwoju przemysłu. Szybkie tempo industrializacji generowało ruchy migracyjne, głównie z podłódzkich wsi. Ludność masowo migrowała do miasta w poszukiwaniu pracy. W wyniku tego procesu na obrzeżach miasta wyrastały dzielnice fabryczne i osiedla robotnicze. Procesy migracyjne nabrały szczególnego tempa po 1864 roku, czyli po podpisaniu aktu uwłaszczeniowego chłopów (Janczak 1982). Rozwijający się w Łodzi przemysł włókienniczy, a zatem i rynek pracy, szybko wchłonął kobiety. Wydaje się, że wejście kobiet na rynek pracy mogło zmienić model rodziny. Kobiety mogły bowiem odkładać w czasie ich zakładanie (Żarnowska 2013, 1995). W Łodzi imigrantki były sporą grupą ludności pracującej w zakładach przemysłowych od 40 do 60% wszystkich zatrudnionych (Sikorska-Kowalska 2013). Łódź była miastem silnie sfeminizowanym. Było to spowodowane napływem do Łodzi kobiecego proletariatu (Sikorska-Kowalska 2013).

Przyпуска się, że migrująca do Łodzi ludność wiejska, szczególnie kobiety, „przynosiła” ze sobą wiejskie tradycje, związane z odmiennym niż w mieście rytmem pracy i posiadaniem dużej liczby dzieci.

W niniejszych badaniach miejsce pochodzenia rodziców miało istotny związek z liczbą potomstwa: w rodzinach imigrantów rodziło się istotnie więcej dzieci niż wśród ludności autochtonicznej. Zatem imigrantki mogły statystycznie „podnosić” liczbę dzieci w rodzinie łódzkiej. Wynik ten dodatkowo wzmacnia analiza regresji logistycznej. Potwierdzają go także wcześniejsze badania płodności kobiet łódzkich (Szofer 2017; Siecla 2018). Wyniki niniejszej pracy wskazują ponadto, iż imigrantki później rozpoczynały okres reprodukcji i później niż łodzianki, rodziły kolejne dzieci.

Imigrantki rodziły także kolejne dzieci w dłuższych odstępach niż kobiety urodzone w Łodzi. Zatem różnica w liczbie dzieci mogła wynikać z późniejszego kończenia reprodukcji przez imigrantki. Zagadnienie to wymaga dalszych badań w przyszłości.

Przyпуска się, że po porodzie kobiety wracały do pracy, zaś dzieci pozostawiały z mamkami. Zawód ten figurował w rejestrze zawodów jeszcze na początku XX wieku (Sioda i Krawczyński 2012a, b). Z „mameczarstwa” korzystało wiele zatrudnionych kobiet. Kobiety pracujące w fabrykach mogły też pozostawiać dzieci w tworzonych w tym celu ochronkach przyzakładowych. Ponieważ rodziny przemysłowe angażowały w pracę zarobkową wszystkich swoich członków, a więc: córki, synów i żony, potencjalnie warto było mieć dużą liczbę dzieci, gdyż w przyszłości aktywnie uczestniczyły one w podnoszeniu budżetu rodzinnego (Żarnowska 2013, 1995).

W pracy została również zbadana płodność ze względu na narodowość rodziców. Zróżnicowanie narodowościowe w Łodzi było także wynikiem ruchów migracyjnych: do Łodzi napływała bowiem nie tylko uboga ludność polska, zatrudniana następnie jako robotnicy w fabrykach, ale także Niemcy i Żydzi – właściciele fabryk i zakładów przemysłowych (Janczak 1982). Z naszych badań wynika, że w Łodzi najliczniejsze były rodziny żydowskie, w których kobieta rodziła ponad troje dzieci. Najmniej dzieci odnotowano w rodzinach niemieckich – nieco ponad dwoje dzieci. Narodowość łodzian szła w parze z ich wyznaniem: w Łodzi przemysłowej w badanym okresie do narodowości automatycznie przypisywano konfesję (Janczak 1982). Podobnie było w innych miastach, na przykład w Poznaniu (Liczbińska 2009). Ludność żydowska była wyznania mojżeszowego. Według statystyk Polacy byli głównie wyznawcami religii katolickiej, Niemcy – ewangelickiej. Oczywiście, notowano pewne odstępstwa od tego prostego podziału (Janczak 1982). Statystyki z 1864 roku pokazują, że w Łodzi było 21,3% Polaków; 59,2% Niemców i 19,5% Żydów. A pod względem wyznaniowym podział mieszkańców przedstawiał się następująco: 39,1% katolików; 41,4% ewangelików i 19,5% ludności wyznania mojżeszowego (Janczak 1982). Zarówno Polki, jak i Żydówki, rozpoczynały reprodukcję pomiędzy 25 a 26 rokiem życia. Za to interwały pomiędzy porodami w rodzinach żydowskich były krótkie i utrzymywały się na stałym poziomie, co dowodzi, iż dzieci przychodziły na świat w regularnych odstępach. Różnica w płodności ludności narodowości polskiej, niemieckiej i żydowskiej mogła wynikać z różnic w ich zamożności, a co za tym idzie – w wykształceniu i poziomie świadomości. Jak już wspomniano wcześniej, określona grupa społeczna dominowała bardzo często w danej dziedzinie gospodarki i życia. Żydzi zajmowali się głównie handlem, Niemcy byli właścicielami fabryk lub pracowali w nich na administracyjnych stanowiskach, natomiast Polacy byli robotnikami. Opisane różnice w płodności wynikały też w dużej mierze z wyznania, które – jak już wspomniano – szło w parze z narodowością. Zależność pomiędzy wyznaniem a płodnością łodzianek scharakteryzowano we wcześniejszym opracowaniu (Repczyńska 2019).

5. Podsumowanie i wnioski

W badanej populacji łódzkiej narodowość rodziców miała wpływ na wielkość ich rodzin: najwięcej dzieci odnotowano w rodzinach żydowskich, najmniej liczne były rodziny niemieckie; polskie plasowały się po środku. Pochodzenie terytorialne rodziców odgrywało ważną rolę „obrazie” rodziny łódzkiej. Ludność napływowa, głównie migranci za pracą z terenów nieprzemysłowych, w tym z podłódzkich wsi, wnosili w przestrzeń miejską wiejskie tradycje posiadania dużej liczby potomstwa. Warto podkreślić, że wymienione w pracy zmienne kulturowe nie działały pojedynczo,

ale kompleksowo według wzorca: narodowość–wyznanie–pochodzenie społeczne–pochodzenie terytorialne.

6. Literatura

- Gehrmann R (2017) Denomination and Number of Children of Rural Bade, 18th/19th Century, „Historical Social Research” 42: 92–113.
- Head-König A (2017) Religion Mattered: Religious Differences in Switzerland and Their Impact in Demographic Behaviour (End of the 18th Century to the Middle of the 20th Century), „Historical Social Research” 42: 23–58.
- Henneberg M, Kozak J (1976) Sezonowość urodzeń w wiejskiej populacji dziewiętnastowiecznej: parafia Szczepanowo (woj. bydgoskie. Pałuki). *Przegląd Antropologiczny* 42 (1): 19–31. <http://www.szukajwarchiwach.pl>
- Janczak J (1982) Ludność Łodzi przemysłowej 1820 – 1914. Łódź: Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego.
- Janik A (2012) Ewidencja ludności z XIX i I połowy XX wieku przechowywana w Archiwum Państwowym w Łodzi, „Rocznik Łódzki” LIX: 187–195.
- Knodel J (1988) Demographic Behavior in the past: A Study of Fourteen German Village Population in the Eighteenth and Nineteenth Centuries. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kukło C (2009) Demografia Rzeczypospolitej przedrozbiorowej. Warszawa: Wydawnictwo DiG.
- Liczbińska G (2009) Umieralność wśród katolickiej i ewangelickiej ludności historycznego Poznania. Poznań: Biblioteka Telgte.
- Liczbińska G (2015) Lutherans in the Poznań province. Biological dynamics of the Lutheran population in the 19th and early 20th centuries. Hamburg: Verlag Dr. Kovač.
- Liczbińska G, Nowak E (2015) Reproductive behaviour in the Lutheran urban family from historical Poland (the Parish of St. Peter from Poznań, the second half of the nineteenth century), „The History of the Family” 20 (2): 122–140.
- Liczbińska G, Syska E, Koziarska-Kasperczyk R, et al. (2018) Marital Fertility and the Family in Poland from Late Nineteenth to Early Twentieth Century. „Journal of Interdisciplinary History” XLIX (2): 279–303.
- Makowski K (1992) Rodzina poznańska w I połowie XIX wieku. Poznań: Wydawnictwo UAM.
- Piasecki E (1990) Ludność parafii bejskiej (woj. kieleckie) w świetle ksiąg metrykalnych z XVIII–XX w. Warszawa–Wrocław: PWN.
- Puch EA (1993) Dynamika biologiczna polskich społeczności wiejskich z różnych systemów ekologiczno-kulturowych w XVIII i XIX wieku. „Przegląd Antropologiczny” 56: 5–35.
- Repczyńska H (2019) Wpływ czynników społeczno-ekonomicznych na wielkość rodziny w Polsce okresu industrializacji. Część 1. Rola wyznania i statusu społecznego. Wydawnictwo Młodzi Naukowcy
- Rzepakowski A (2008) Skład narodowościowy, wyznaniowy i językowy Łodzi w Drugiej Rzeczypospolitej, „Przegląd Nauk Historycznych” VII, 1: 87–104.
- Siecla A (2018) Rozpoczęcie i zakończenie reprodukcji oraz odstępstwa między-urodzeniowe w Polsce okresu industrializacji. Maszynopis pracy magisterskiej. Poznań: Wydział Biologii UAM.
- Sikorska-Kowalska M (2013) Czy Łódź w XIX wieku była miastem kobiet?, „Studia z historii społeczno-gospodarczej” XI: 19–28.
- Sioda T, Krawczyński M (2012 a) Mamka i jej rola w ewolucji sposobów karmienia niemowląt. Część I, „Historia Pediatrii” 87(1): 109–116.
- Sioda T, Krawczyński M (2012 b.) Mamka i jej rola w ewolucji sposobów karmienia niemowląt. Część II, „Historia Pediatrii” 87: 212–219.
- STATISTICA 12 (www.statsoft.com).
- Szofer A (2017) Płodność kobiet i model rodziny w przemysłowych miastach historycznej Polski. Maszynopis pracy magisterskiej. Poznań: Wydział Biologii UAM.

- Zielińska A (2012) Przemiany struktur demograficznych w Toruniu w XIX i na początku XX wieku. Toruń: Wydawnictwo: Adam Marszałek.
- Żarnowska A (1995) Modele rodziny i pozycja w niej kobiety w uprzemysławiającym się mieście na przełomie XIX /XX wieku. Tradycja i modernizacja. In: Pamiętnik XV Powszechnego Zjazdu Historyków Polskich. tom 2. Przemiany Społeczne a Model Rodziny, Żarnowska A. (Ed.). Warszawa: Polskie Towarzystwo Historyczne.
- Żarnowska A (2013) Kobieta i rodzina w przestrzeni wielkomięjskiej na ziemiach polskich w XIX i XX wieku. Warszawa: Wydawnictwo DIG

22. Organizacja opieki dla osób z otępieniem typu alzheimerowskiego w Polsce

Organization of care for patients with Alzheimer's-type dementia in Poland

Magdalena Rewerska ⁽¹⁾, Mariola Król ⁽²⁾

⁽¹⁾ Katedra i Klinika Neurologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun merytoryczny: Konrad Rejdak

Magdalena Rewerska: magdalena.rewerska92@gmail.com

Słowa kluczowe: opieka, choroba Alzheimer, otępienie, wsparcie, opiekun

Streszczenie

W pracy opisano problematykę opieki nad osobami z otępieniem typu alzheimerowskiego oraz wsparcia dla ich opiekunów w Polsce. Choroba Alzheimer jest najczęstszą przyczyną zaburzeń otępiennych w wieku podeszłym. Otępienie prowadzi do niepełnosprawności oraz śmiertelności osób w wieku podeszłym. Jest istotnym problemem zdrowotnym i społecznym, który z uwagi na proces starzenia się społeczeństwa systematycznie wzrasta. Rozpowszechnienie tego problemu może przyczynić się do wcześniejszego rozpoznania choroby, wprowadzenia właściwego leczenia oraz udzielenia odpowiedniej opieki nad chorym i opiekunem. W opracowaniu przedstawiono objawy oraz etapy choroby Alzheimer. Opisano problem pomocy, wsparcia społecznego dla chorych i ich rodzin oraz obciążenie opiekuna sprawującego opiekę nad chorym.

1. Wstęp

Z uwagi na proces starzenia się społeczeństwa, częstość występowania chorób otępiennych systematycznie wzrasta. Choroba Alzheimer jest najczęstszą przyczyną zaburzeń otępiennych w podeszłym wieku. Otępienie (demencja) to uogólnione pogorszenie funkcji kognitywnych, które pojawia się po osiągnięciu pełnej dojrzałości przez człowieka. Otępienie objawia się deficytami pamięci, orientacji, myślenia, zdolności liczenia oraz rozumienia. W późniejszym etapie obecne są także zmiany osobowości, zachowania, zaburzenie krytycyzmu oraz istotne trudności w codziennym funkcjonowaniu.

Starzenie się społeczeństwa oraz szybko rosnąca liczba osób chorych wiąże się opieką nad nimi oraz wsparciem dla ich opiekunów. Otępienie jest jednym z poważniejszych wyzwań dla opieki zdrowotnej.

2. Opis zagadnienia

Choroba Alzheimer należy do najczęstszych przyczyn otępienia. W 2006 roku na świecie chorowało około 26,7 miliona osób. Szacuje się, iż w roku 2050 choroba będzie dotyczyła 1 na 85 osób (Brookmeyer 2007).

Choroba ta ma charakter zwyrodnieniowy, postępujący, etapowy. Pojawia się najczęściej po 65 roku życia. Jest to choroba nieuleczalna, dochodzi w niej do dysfunkcji w ośrodkowym układzie nerwowym. Etiologia choroby Alzheimer jest złożona, istotny wpływ wywierają czynniki środowiskowe, genetyczne, immunologiczno-zapalne oraz neurochemiczne. Choroba ta wiąże się z zanikiem neuronów oraz zmniejszeniem się zawartości neuroprzekazników kory mózgowej w mózgu. W tkance mózgowej u osoby chorej stwierdza się obecność blaszek amyloidowych. Istotą choroby jest postępujący rozpad funkcji mózgu w obrazie klinicznym choroby otępiennej (Kotapka-Minc 2007; Makara-Studzińska 2012).

Jak już wspomniano powyżej, choroba Alzheimer ma skryty, postępujący początek. We wczesnym okresie jest trudna do zdiagnozowania. Zazwyczaj rozpoznanie stawiane jest, kiedy obecne są znaczne problemy w zakresie funkcjonowania w życiu codziennym. W chorobie Alzheimer w związku z degeneracją centralnego układu nerwowego powstają zaburzenia pamięci,

myślenia, zachowania oraz problemy w sferze emocjonalnej. Przez wiele lat choroba postępuje, zaburzenia funkcji kognitywnych ulegają progresji, obecne objawy nasilają się. Występujące zaburzenia funkcji kognitywnych w późniejszym okresie trwania choroby mogą skutkować zmianami w zachowaniu. Mają one istotne znaczenie w zakresie podejmowania decyzji, rozwiązywania problemów oraz w aspekcie codziennej higieny osobistej. Ponadto w przebiegu choroby Alzheimera często obecne są zaburzenia psychopatologiczne tj. depresja, drażliwość, odhamowanie, agresja, halucynacje oraz zaburzone zachowania seksualne. Opisywane są także zaburzenia snu w charakteryzowanej grupie pacjentów w postaci nadmiernej senności, obecne są również przypadki bezsenności (Daniluk i Borkowska 2008; Gauthier S 1996).

Klasyfikacja otępienia w chorobie Alzheimera dzieli się na trzy kategorie. Przedstawione poniżej dwie pierwsze przeznaczone są do stosowania w warunkach klinicznych. Z kolei trzecia kategoria używana jest dla potrzeb prowadzonych badań klinicznych (Clark i Cummings 2004):

- 1) Prawdopodobne otępienie w chorobie Alzheimera:
 - pacjent spełnia kryteria kliniczne (testy neuropsychologiczne, MMSE, BDRS),
 - u pacjenta obecne są deficyty w co najmniej dwóch domenach poznawczych,
 - rozpoczyna się po 40 r.ż., objawy ulegają progresji,
 - niezbędne jest wyeliminowanie innych chorób, które mogą wpływać na zaburzenia pamięci i funkcji kognitywnych
- 2) Możliwe otępienia w chorobie Alzheimera:
 - rozpoznaje się zespół otępienny przy braku chorób neurologicznych, psychiatrycznych, które mogą wywoływać te same objawy,
 - rozpoznaje się otępienie wtórne do patologii mózgu lub choroby, które nie są czynnikiem otępienia
- 3) Pewne otępienia w chorobie Alzheimera:
 - obecne są dane, które wskazują na występowanie patofizjologicznego przewodu choroby Alzheimera.

Jedną ze skal opisującą kolejne etapy progresji zaburzeń kognitywnych oraz uszkodzenia innych funkcji poznawczych w przebiegu choroby Alzheimera jest Skala Oceny Nasilenia Otępienia (GDS, Global Deterioration Scale). Skala GDS dzieli zaburzenia poznawcze aż na siedem etapów (Siuda 2017).

- Etap 1 (brak zaburzeń) - normalne funkcjonowanie jednostki. Nie występują problemy z pamięcią, komunikacją, orientacją, oceną sytuacji czy codzienną aktywnością.
- Etap 2 (niewielkie zaburzenia) – zapominanie. Chory może popełniać niewielkie błędy, doznawać niewielkich kłopotów z pamięcią i możliwościami poznawczymi. Nie są to jednak oznaki na tyle rozwinięte, aby rodzina mogła je zaobserwować i ocenić.
- Etap 3 (dostrzegalne pogorszenie się funkcji kognitywnych) – Łagodne Zaburzenia Poznawcze (MCI). Pierwsze ewidentnie zauważalne deficyty. Członkowie rodziny oraz przyjaciele na tym etapie mogą zauważyć u chorego łagodne zaburzenia tj. kłopoty z pamięcią, komunikacją, nieadekwatne do sytuacji zachowania. Na tym etapie chory gorzej wykonuje swoje zadania w domu czy pracy, pojawiają się problemy w przypominaniu słów i nazwisk. Chory może zgubić lub położyć w niewłaściwym miejscu różne przedmioty. Pojawiają się zauważalne w testach klinicznych zaburzenia koncentracji, stwierdzenie zaburzeń pamięci możliwe jest jednakże jedynie po skrupulatnym badaniu neuropsychologicznym.
- Etap 4 (wczesna faza choroby) – pierwsza faza choroby Alzheimera. Osoba chora nie pamięta o umówionych spotkaniach, zapomina lub myli imiona bliskich, nazwy ulic czy przedmiotów. Liczenie sprawia choremu trudności, a rozmowy stają się coraz trudniejsze. Nastrój chorego jest bardzo różnorodny i zmieniać się może co chwilę. W gniew wpędzają chorego drobne nieporozumienia, zdarzenia, chory przestaje panować nad własnymi reakcjami. Następuje coraz większe odosobnienie od rodziny, znajomych oraz od świata, chory nie chce nigdzie wychodzić, z nikim się widywać. Coraz ciężiej jest choremu rozmawiać, ma trudności z doбором słów – nie pamięta albo samych słów, albo

też ich znaczenia. Jego wypowiedzi są nieskładne, a zdania nie mają żadnego ścisłego związku ze sobą. W tej fazie choroby koordynacja ruchowa jest jeszcze dość dobra. Chory samodzielnie może wykonywać proste, codzienne czynności, w tym jednak przeszkadzać mu będzie problem z pamięcią.

- Etap 5 (średniozaawansowana choroba) – druga faza choroby Alzheimerera. Na tym etapie zaburzenia pamięci coraz bardziej się nasilają. Chory nie pamięta o wydarzeniach, które miały miejsce przed chwilą czy też minionego dnia, jednak idealnie pamięta wydarzenia sprzed lat, lecz nietrafnie umiejscawia je w czasie. Zachowanie chorego jest często gwałtowne, ciężkie do przewidzenia oraz niewspółmierne do powodujących je czynników. Chory może oskarżać najbliższych o kradzież w chwili gdy nie może odnaleźć portfela, pieniędzy bądź ubrania. Pojawia się lęk, który jest spowodowany przez wystrzone dźwięki lub migające światło. Pojawia się tzw. wędrowanie czyli poruszanie się bez celu tam i z powrotem. Zasób słów chorego ubożeje, na pytania odpowiada w sposób powolny i nie kończy rozpoczętych zdań. Jego poruszanie staje się nieprecyzyjne. Olbrzymie kłopoty sprawiają pierwszorzędne czynności tj. zapinanie guzików, mogą pojawić się zaburzenia równowagi co doprowadza do upadków. Chory zaczyna poruszać się coraz wolniej, pojawiają się również drżenia oraz przykurcze mięśni. Coraz trudniej choremu wykonywać codzienne czynności. Osoba chora naraża na niebezpieczeństwo nie tylko siebie, ale także swoją rodzinę, dlatego na tym etapie chory powinien przebywać pod opieką przez całą dobę.
- Etap 6 (zaawansowana choroba) – trzecia faza choroby Alzheimerera. Jest to jeden z najtrudniejszych etapów dla opiekunów, ponieważ charakteryzuje się sporymi zmianami w osobowości oraz zachowaniu chorego. Ciągłe pogarsza się pamięć i chory potrzebuje pomocy w wykonywaniu najprostszych codziennych czynności. Chory nie rozpoznaje już nikogo z rodziny, co gorsza osób najbliższych – czasem jedynie osobę, która się nim opiekuje. Nastrój chorego jest bardzo zmienny i raczej trudny do przewidzenia. Mowa jest znacznie niewyraźna, chory nie rozumie co się do niego mówi, cytuje słowa i krótkie sekwencje znane tylko sobie. Każda czynność sprawia choremu trudność. Nie potrafi sam wstać, siadać, chodzić, jeść. Poprzestaje również panować nad czynnościami fizjologicznymi. Nie wypełnia już żadnych czynności, cały własny czas spędza w łóżku.
- Etap 7 (ostatnia faza choroby) – faza terminalna- ciężkie otępienie. Komunikacja z pacjentem jest znacznie utrudniona, wypowiada on pojedyncze słowa. Pierwszorzędne funkcje organizmu są zaburzone, słabo pracuje serce i płuca, koordynacja ruchowa oraz zdolność połykania są znacznie zakłócone. Chory umiera (Siuda 2017).

Leczenie choroby Alzheimerera polega na łagodzeniu objawów. Obecnie stosowane leczenie może opóźnić postęp choroby, jednak nie przywróci prawidłowej morfologii tkanki mózgowej oraz nie zatrzyma progresji choroby. Łagodzenie objawów wpływa na lepszy komfort życia pacjenta oraz jego rodziny. W Polsce chorzy mają dostęp do leków, które wskazane są to stosowane w tej chorobie. Jednakże różnica pomiędzy sytuacją w Polsce, a w innych krajach rozwiniętych w zakresie organizacji opieki nad osobą chorą jest stale jeszcze ogromna. Leki używane w chorobie Alzheimerera to memantyna oraz inhibitory acetylocholinesterazy. Leczenie składa się także z pomocy psychologicznej oraz opieki społecznej. Oddziaływania psychologiczne mogą być skuteczne w przypadku osób chorych funkcjonujących na etapie łagodnego otępienia. Biorąc pod uwagę, iż otępienie pogarsza samodzielne funkcjonowanie, ważnym aspektem jest opieka. Opieka wpływa na zwiększenie poczucia bezpieczeństwa. W wyniku progresji choroby, pacjenci na każdym etapie wymagają pomocy i opieki w codziennym funkcjonowaniu (Boutet i in. 2014; Gaweł i in. 2015).

Najczęściej po kilku-, kilkunasto- miesięcznym okresie stosunkowo samodzielnego funkcjonowania, chory etapami traci nabyte dotychczas za życia umiejętności, od tych najprostszych do najbardziej złożonych. Jak wspomniano powyżej, na początku choroby, chory potrzebuje nieznacznej pomocy oraz kontroli ze strony rodziny. Jednak wraz z progresją choroby musi pozostać

pod opieką innych osób. W fazie rozwiniętej choroby będzie to opieka nawet 24-godzinna (Szcudlik 2014)

Organizacja opieki nad pacjentem z chorobą Alzheimera w Polsce jest bardzo trudnym oraz złożonym problemem, który nie dotyczy jedynie chorego. Wieloletnia opieka nad chorym jest wyzwaniem dla całej rodziny. Niewiele jest schorzeń, które bardziej niż choroba Alzheimera angażują do długotrwałej opieki nad chorym jego bliskich. W Polsce, z powodu braku profesjonalnych placówek dla tej grupy chorych, najczęściej ciężar całej opieki spada na rodzinę osoby chorej. Najliczniejszą grupę opiekunów tworzą współmałżonkowie (50-70%) (Gauthier 1996). Są to zazwyczaj osoby po 70 roku życia, często niepełnosprawne, schorowane, oczekujące na starość spokoju oraz wytchnienia. Osoby te nie są przygotowane do nowej roli, którą zazwyczaj samotnie będą sprawować nad chorym poprzez statystyczne 8-14 lat. Drugą grupę opiekunów stanowią dorosłe dzieci chorych. Osoby zazwyczaj czynne zawodowo, wychowujące dzieci. Łączenie pracy zawodowej, życia prywatnego z opieką nad chorym jest możliwe jedynie na krótki czas, we wczesnej fazie choroby. Sprawowanie opieki nad osobą chorą w domu jest bardzo trudne. Największą uciążliwością jest konieczność zapewnienia stałej opieki oraz zrozumienie istoty choroby przez rodzinę i jej zaakceptowanie (Sadowska 2014).

Pacjenci z otępieniem typu alzheimerowskiego powinni zostać objęci opieką kompleksową, tj. psychologiczną, medyczną oraz edukacyjną. Poza tym rodzina oraz opiekunowie osób chorych powinni być edukowani odnośnie możliwości uzyskania wsparcia materialnego, fizycznego i psychicznego zarówno dla osób chorych, jak również ich samych. Z powodu chorób internistycznych chorzy są pod stałą kontrolą lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz lekarzy specjalistów. Lekarz, który zajmuje się pacjentem sprawuje ważną a zarazem trudną rolę. Istotne jest wczesne rozpoznanie choroby, dzięki temu można wpłynąć na jej rozwój i wpłynąć na jakość życia chorych. Kolejnym, ważnym zadaniem lekarzy jest uświadomienie osób, które opiekują się chorymi na chorobę Alzheimera odnośnie choroby, objawów oraz jej etapów, a także poinformowanie gdzie można uzyskać wsparcie. Niestety, nie zawsze obserwuje się to w praktyce. Brak znajomości choroby, niewiedzy społeczeństwa prowadzi do stygmatyzacji osób cierpiących na chorobę Alzheimera. Edukacja społeczeństwa odnośnie objawów oraz etapów choroby wpłynęłaby na jakość życia osób chorych oraz ich opiekunów (Sadowska 2014)

Niezwykle istotnym aspektem są organizacje oraz grupy wsparcia dla osób chorych i ich opiekunów. Aktualnie w Polsce działa niewiele organizacji, które zajmują się problematyką chorób otępiennych. W Polsce brakuje rządowych organizacji domowej opieki dla osób chorych. Dostęp do usług opiekuńczych, które oferowane są przez pomoc społeczną jest znacznie ograniczony. Rodziny są zmuszane tą sytuacją do zorganizowania prywatnej opieki. Niestety ze względu na kosztowność opieki, nie każdy może skorzystać z takiej formy wsparcia.

Istotną rolę odgrywa wsparcie społeczne dla osób z otępieniem alzheimerowskim. Jego celem jest poprawa sytuacji zdrowotnej oraz pomoc w zakresie radzenia sobie z trudnościami życia codziennego. Istnieją różne rodzaje wsparcia. Dla osób z chorobą Alzheimera istotne jest wsparcie psychologiczne, fizyczne oraz finansowe. Wsparcie psychologiczne daje poczucie bezpieczeństwa oraz pozwala utrzymać chorego w lepszej kondycji emocjonalnej. Zmniejsza poziom stresu, poprawia nastrój oraz wpływa na poczucie wartości. Badania dowodzą, iż chorzy z AD, którzy objęci są wsparciem psychologicznym wykazują mniejszą potrzebę wizyt lekarskich oraz hospitalizacji. Z kolei wsparcie fizyczne związane jest z pomocą fizyczną w sytuacji kiedy chory nie radzi sobie. Ten rodzaj wsparcia polega na pomocy w codziennych czynnościach m.in. ubieraniu, karmieniu czy robieniu zakupów. Zaś wsparcie finansowe wiąże się z pokryciem kosztów leków, najpotrzebniejszych preparatów służących do pielęgnacji oraz związanych z opieką medyczną (Szcudlik 2014).

Wieloletnia opieka nad chorym doprowadza do wielorakich obciążeń dla opiekuna, spośród których najważniejsze to (Gauthier 1996):

- obciążenie psychiczne – pojawia się u opiekuna bardzo często jeszcze przed rozpoznaniem, kiedy chory zmienia się, staje się roszczeniowy, niesympatyczny, często podejrzliwy, nie zauważa starań opiekuna, jest agresywny lub pobudzony albo unikający kontaktów z innymi. W ciągu kilku lat obciążenie psychiczne narasta. Nierzadko prowadzi do wypalenia psychicznego opiekuna chorego.

Najczęściej związane jest to z opieką jednego opiekuna, bez pomocy innych. Obciążenie psychiczne związane jest także z życiem w stresie oraz nieradzeniem sobie przez opiekuna z negatywnymi emocjami.

- obciążenie fizyczne – jest efektem przejmowania przez opiekuna wszystkich obowiązków związanych zarówno z prowadzeniem gospodarstwa domowego, jak również koniecznością pomagania choremu w codziennym funkcjonowaniu. Czynności te często wykonywane są przy braku współpracy ze strony osoby chorej i zmuszają do pokonywania występującego oporu. W związku z progresją choroby obciążenie fizyczne narasta.

- obciążenie ekonomiczne – związane jest z ponoszeniem dodatkowych kosztów leczenia, opieki oraz pielęgnacji chorego. Wraz z postępem choroby narasta. W późniejszych etapach choroby wzrasta zapotrzebowanie chorego na środki higieny. Nierzadko pojawia się konieczność organizacji kosztowej opieki.

- obciążenie społeczne – związane jest z izolacją społeczną chorego i opiekuna. Brak znajomości choroby oraz nieoczekiwane, dziwne zachowania chorego, skutkują tym, iż mniej osób pojawia się u niego. Uczestnictwo w życiu społecznym opiekuna jest istotnie ograniczone (Gauthier 1996).

Obciążenie opiekunów badane było wielokrotnie. Najnowsze badania przeprowadzone w 2006 roku, w których objęto 201 opiekunów w 9 miastach Polski wskazują, iż opiekunowie podczas badań diagnostycznych nie otrzymali informacji odnośnie (George i in. 2008):

- ponad 35% opiekunów skarżyło się na brak informacji o chorobie,
- 49% o tym, jak będzie postępowała choroba,
- 26% nie uzyskało informacji odnośnie leczenia choroby Alzheimera,
- jedynie 10% badanych było wyczerpująco poinformowanych o pomocy, na którą mogą liczyć chorzy, o przysługujących im uprawnieniach i dostępnych usługach
- jedynie 33% opiekunów zostało poinformowanych o istnieniu organizacji alzheimerowskich.
- jedynie 6% badanych określa poziom opieki nad chorymi w Polsce jako dobry.

Opiekunowie podkreślali potrzebę otrzymania pełniejszej informacji o istotnych aspektach choroby, w tym również o uprawnieniach, jakie przysługują choremu oraz o tym, jak zaplanować opiekę na wiele lat. Dostarczenie opiekunowi wyczerpujących informacji może istotnie wpłynąć na poprawę jakości opieki. Ważne jest także aby podnieść społeczną świadomość na temat choroby. Poprzez to przyczynić się do wcześniejszego rozpoznania choroby, wprowadzenia właściwego leczenia oraz udzielenia odpowiedniej opieki nad chorym i opiekunem.

3. Podsumowanie

Choroba Alzheimera wpływa na pogorszenie funkcji kognitywnych oraz fizycznych chorego. Pogorszenie funkcji poznawczych oraz motorycznych u osoby z AD wpływa na pogorszenie jakości życia, a także funkcjonowania psychospołecznego chorego i opiekuna. Z uwagi na proces starzenia się społeczeństwa problem ten będzie stale narastał. W Polsce zespoły otępienne stanowią ważny problem nie tylko zdrowotny ale także społeczny. Odnoszą się do chorych jak również osób sprawujących nad nimi opiekę. Choroba Alzheimera stanowi duże wyzwanie dla rodziny chorego, jak również specjalistów sprawujących opiekę nad pacjentem. Sprawowana odpowiednia opieka nad chorym, wsparcie społeczne wpływa na spowolnienie progresji choroby. Jak również poprawia kondycję psychofizyczną osób chorych, ich opiekunów oraz zmniejsza ryzyko pojawienia się schorzeń towarzyszących. Badania dowodzą, iż osoby cierpiące na otępienie typu alzheimerowskiego otrzymujące pomoc społeczną żyją dłużej w przeciwieństwie do ich rówieśników, którzy nie otrzymują pomocy. Ważne jest aby podnosić społeczną świadomość na temat choroby. Wnieść wkład w poprawę jakości życia chorych z otępieniem i ich rodzin. Rozpowszechnienie tego problemu może przyczynić się do wcześniejszego rozpoznania choroby, wprowadzenia właściwego leczenia oraz udzielenia odpowiedniej opieki nad chorym i opiekunem.

4. Literatura

- Bilikiewicz A, Matkowska-Białko D (2004) Zaburzenia funkcji poznawczych a depresja, Gdańsk: Via Media; tom 6, nr 1, 27-37.
- Boutet C, Chupin M, Lehericy S (2014) Detection of volume loss in hippocampal layers in Alzheimer's disease using 7T MRI: a feasibility study, *Neuroimage Clin*; 31: 341-348.
- Brookmeyer R. et al (2007) Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*; 3: 186–191.
- Clark D.G., Cummings J.L (2004) Diagnosis and management of dementia. *Middle East Journal of Family Medicine*.
- Daniluk J, Borkowska A (2008) Zaburzenia funkcji poznawczych u depresja w chorobie Alzheimerera, zagadnienia neurobiologiczne. Bydgoszcz: Via Media, tom 5, nr 2, 43-50.
- Gauthier S (1996) Clinical diagnosis and management of Alzheimer's Disease, 293-303
- Gaweł M, Potulska-Chromik A (2015) Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimerera i Parkinsona, Warszawa, t.XXVIII, nr 7, 468-476
- George J. et al (2008) Alzheimer's disease in Real life – the dementi carer's survey. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*; 23:1-6
- Kotapka-Minc S (2007) Znaczenie badania neuropsychologicznego w diagnostyce otępienia. Warszawa: Via Media, tom 3, 2, 61-68.
- Sadowska A (2014) Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimerera Raport RPO, Biuro Rzecznika Praw Obywatelskich, Warszawa, 42-45
- Siuda J. (2017) Fazy rozwoju choroby Alzheimerera. Śląskie Towarzystwo Alzheimerowskie (<http://www.ssa.katowice.pl/page.php?22>).
- Szczudlik A (2014) Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimerera Raport RPO, Biuro Rzecznika Praw Obywatelskich, Warszawa

23. Dopamina jako neuroprzebieznik i jej receptory

Dopamine as a neurotransmitter and its receptors

Stępnicki Piotr⁽¹⁾, Kondej Magda⁽¹⁾, Żuk Justyna⁽¹⁾, Kaczor Agnieszka A.^(1,2)

⁽¹⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Lecznicych, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin

⁽²⁾Szkoła Farmacji, Uniwersytet Wschodniej Finlandii, Yliopistonranta 1, P.O. Box 1627, Kuopio FI-70211, Finlandia

Opiekun naukowy: Agnieszka A. Kaczor

StępnickiPiotr: piotrstepnicki93@gmail.com

Słowa Kluczowe: przebieznictwo dopaminergiczne, katecholamina, GPCR

Streszczenie

Dopamina jest związkim chemicznym z grupy katecholamin, który pełni w organizmie funkcję neuroprzebieznika a także hormonu. Działa poprzez swoiste receptory dopaminergiczne, należące do dużej rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G. W ośrodkowym układzie nerwowym neurony wytwarzające dopaminę są specyficznie rozmieszczone i tworzą cztery główne szlaki dopaminergiczne. Dopamina występuje również w tkankach obwodowych, jednak główną rolę spełnia w mózgu, gdzie wpływa m.in. na aktywność ruchową, procesy emocjonalne czy wydzielanie hormonów.

1. Wstęp

Dopamina (3,4-dihydroksyfenyloetyloamina, DA) jest neuroprzebieznikiem w ośrodkowym układzie nerwowym, należącym do grupy katecholamin. Związki te charakteryzują się obecnością ugrupowania katecholu (pierścień benzenowy z przyłączonymi dwiema grupami hydroksylowymi w pozycji orto) oraz łańcucha bocznego, który stanowi etyloamina lub jej pochodna (Feldman i in. 1997). Innymi ważnymi z farmakologicznego punktu widzenia katecholaminami są adrenalina oraz noradrenalina. Prekursorem w syntezie dopaminy jest aminokwas tyrozyna. Transformacja tyrozyny do dopaminy zachodzi w dwóch etapach. Pierwsza reakcja jest katalizowana przez hydroksylazę tyrozynową (TH), enzym przekształcający tyrozynę w L-3,4-dihydroksyfenyloalaninę (L-DOPE). Drugi etap stanowi dekarboksylacja DOPY, katalizowana przez DOPA dekarboksylazę, w wyniku czego powstaje dopamina (Björklund i Dunnett 2007).

Po uwolnieniu z zakończeń nerwowych dopamina w większości jest wychwytywana przez specyficzne transportery dopaminy, które należą do dużej rodziny transporterów monoamin. Dwa główne enzymy, które są zaangażowane w metabolizm dopaminy to monoaminooksydaza (MAO) i katecholo-O-metylotransferaza (COMT). Rozkład dopaminy prowadzi do dwóch głównych produktów: kwasu dihydroksyfenylooctowego (DOPAC) i kwasu homowanilinowego (HVA), metoksy pochodnej DOPAC. Ilość kwasu homowanilinowego w mózgu często jest wykorzystywana w eksperymentach na zwierzętach jako wskaźnik obrotu dopaminy. Leki powodujące uwolnienie dopaminy zwiększają ilość HVA, często bez zmian w stężeniu dopaminy. DOPAC i HVA oraz ich koniugaty z kwasem siarkowym są wydalane z moczem, co pozwala na ocenę poziomu uwalniania dopaminy (Rang i Ritter 2016).

2. Dopamina - występowanie i rola

W mózgu dopamina spełnia rolę neuroprzebieznika. Główne szlaki dopaminergiczne zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym zostały opisane poniżej (Girault i Greengard 2004). Obwodowo dopamina spełnia głównie rolę lokalnego mediatora. W naczyniach krwionośnych, w normalnych stężeniach, hamuje uwalnianie noradrenaliny, prowadząc do rozszerzenia naczyń. W nerkach powoduje wzrost wydalania jonów sodowych i zwiększa objętość wydalanego moczu.

W trzustce dopamina zmniejsza produkcję insuliny, a w układzie trawiennym zmniejsza motorykę jelit i ochrania ich śluzówkę. W każdym z tych układów, poza krwionośnym, dopamina jest wytwarzana lokalnie i wywiera efekt na pobliskie komórki (Hussain i Lokhandwala 2003).

Szczególnie istotna rola dopaminy w ujęciu neurofarmakologicznym wynika z jej udziału w patogenezie chorób centralnego układu nerwowego, takich jak schizofrenia, choroba Parkinsona czy uzależnienia lekowe. Modyfikowanie przekąźnictwa dopaminergicznego jest mechanizmem działania wielu leków stosowanych w leczeniu tych schorzeń (Rang i Ritter 2016).

Rozmieszczenie neuronów dopaminergicznych w centralnym układzie nerwowym jest bardziej ograniczone niż rozmieszczenie neuronów noradrenergicznych. Obecność dopaminy jest wyraźna głównie w ciele prążkowym, które jest częścią układu pozapiramidowego, zaangażowanego m.in. w koordynację ruchową. Dopamina występuje również w dużych stężeniach w korze przedczołowej, podwzgórzu i układzie limbicznym (Björklund i Dunnett 2007; Rang i Ritter 2016).

Około 80% wszystkich katecholamin obecnych w centralnym układzie nerwowym stanowi dopamina. Neurony dopaminergiczne tworzą cztery główne szlaki, które mają swoje początki w rejonach mózgu, gdzie syntetyzowany jest neuroprzebieźnik. Są to:

- szlak nigrostriatalny, który angażuje ok. 75% dopaminy obecnej w mózgu. Ciała komórek neuronów zlokalizowane są głównie w istocie czarnej i poprzez aksony łączą ją z prążkiem. Włókna te, razem z innymi włóknami zwierającymi monoaminy, przebiegają w pęczku przyśrodkowym przodomózgowia.
- szlak mezolimbiczny, który rozpoczyna się w polu brzusznej nakrywki (VTA), sąsiadującym z istotą czarną. Włókna stamtąd biegną poprzez pęczek przyśrodkowy przodomózgowia do struktur układu limbicznego, takich jak ciało migdałowate i jądro półleżące.
- szlak mezokortykalny, który łączy ciała komórek w polu brzusznej nakrywki z korą przedczołową poprzez pęczek przyśrodkowy przodomózgowia.
- szlak guzkowo-lejkowy (tuberoinfundibularny), który bierze udział w regulacji funkcji wydzielniczych przysadki mózgowej. Włókna nerwowe łączą brzuszne jądra podwzgórza z przednią częścią przysadki (Rang i Ritter 2016).

Szlaki dopaminergiczne w mózgu pełnią szeroki zakres funkcji i są zaangażowane w kontrolę nad ruchem (układ nigrostriatalny), kontrolę zachowań emocjonalnych, funkcji poznawczych (układ mezolimbiczny i mezokortykalny), funkcje wydzielnicze (układ guzkowo-lejkowy).

Dopamina i funkcje ruchowe

W 1968 r. Ungerstedt wykazał, że zniszczenie neuronów układu nigrostriatalnego u szczurów poprzez obustronną ablację istoty czarnej prowadzi do całkowitej katalapsji. Zwierzęta stawały się nieaktywne do tego stopnia, że umierały z głodu. Choroba Parkinsona jest schorzeniem związanym z zaburzeniami funkcji ruchowych, wynikającymi z niedoboru dopaminy w układzie nigrostriatalnym.

W leczeniu chorób centralnego układu nerwowego często preferowane jest pobudzanie lub blokowanie określonych receptorów tylko w jednym obszarze mózgu. Jednakże leki rzadko działają selektywnie i w rezultacie oddziałują z danym receptorem w wielu regionach ośrodkowego układu nerwowego, na przykład większość leków przeciwpsychotycznych działa poprzez blokowanie receptora dopaminowego D₂. Korzystny efekt tych leków wynika z antagonizmu wobec receptora D₂ w układzie mezolimbicznym, lecz ten mechanizm nie jest ograniczony do tego obszaru mózgu i dotyczy również innych szlaków, m.in. nigrostriatalnego, gdzie blokada receptorów D₂ prowadzi do zaburzeń ruchowych - głównie efektu ubocznego neuroleptyków pierwszej generacji (Björklund i Dunnett 2007; Rang i Ritter 2016).

Efekty behawioralne

Uwolnienie dopaminy i noradrenaliny u szczurów wywołane podaniem amfetaminy prowadzi do zahamowania typowych dla szczura zachowań, takich jak eksplorowanie i wywołuje zachowania stereotypowe (np. obgryzanie), które nie są powiązane z zewnętrzną stymulacją.

Zaburzenia ruchu u szczurów indukowane amfetaminą najprawdopodobniej wynikają z hiperaktywności w układzie nigrostriatalnym i są znoszone antagonistami receptorów dopaminowych lub zniszczeniem ciał komórek neuronów w tym obszarze mózgu.

Amfetamina czy kokaina, hamując transporter dopaminy, powodują aktywację mezolimbicznego układu nagrody, co skutkuje wystąpieniem efektu euforii. Główną rolę w tym procesie przypisuje się receptorowi dopaminowemu D₁. Transgeniczne myszy ze zmniejszoną ekspresją receptorów D₁ wykazują objawy ogólnej demotywacji, zmniejszone spożycie pokarmu, jak również niewrażliwość na amfetaminę i kokainę (Björklund i Dunnett 2007; Girault i Greengard 2004).

Funkcje neuroendokryne

Rolą układu guzkowo-lejkowego jest kontrola nad wydzielaniem prolaktyny. Podwzgórze wydziela mediatory (głównie małe peptydy) zaangażowane w regulowanie sekrecji różnych hormonów wytwarzanych przez przysadkę mózgową. Jednym z tych mediatorów wydaje się być dopamina, wywołując hamujący wpływ na wydzielanie prolaktyny. Wiele leków przeciwpsychotycznych zwiększa poziom prolaktyny poprzez blokowanie receptora D₂, co może prowadzić do hiperprolaktynemii. Agonista receptora dopaminowego, bromokryptyna, jest stosowana w celu zahamowania wydzielania prolaktyny przez guzy przysadki.

W normalnych warunkach wytwarzanie hormonu wzrostu jest pobudzane przez dopaminę, lecz bromokryptyna paradoksalnie hamuje jego nadmierne wydzielanie, odpowiedzialne za akromegalię. Wynika to prawdopodobnie z desensytyzacji receptorów dopaminowych przez bromokryptynę, w przeciwieństwie do pulsacyjnego wydzielania dopaminy w warunkach fizjologicznych (Girault i Greengard 2004).

Nudności i wymioty

Jest farmakologicznie udowodnione, że neurony dopaminergiczne są zaangażowane w występowanie nudności i wymiotów. Niemal wszyscy agoniści receptora dopaminowego (np. bromokryptyna), jak również inne leki zwiększające poziom dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym (np. lewodopa), powodują wymioty i nudności, podczas gdy wiele leków działających jako antagoniści receptora dopaminowego (np. metoklopramid, leki przeciwpsychotyczne z grupy fenotiazyn) wykazuje działanie przeciwwymiotne. Wykazano, że receptory dopaminowe D₂ są odpowiedzialne za te efekty, gdyż występują w obszarze rdzenia przedłużonego związanym z inicjacją wymiotów (Björklund i Dunnett 2007).

3. Receptory dopaminowe - klasyfikacja

Obecność receptorów dopaminowych w centralnym układzie nerwowym została potwierdzona po raz pierwszy w 1972 r. Dowodu dostarczyły badania biochemiczne, w których wykazano, że dopamina posiada zdolność do pobudzania cykazy adenylanowej (Kebabian i Calne 1979). W 1978 r. na podstawie dowodów biochemicznych i farmakologicznych po raz pierwszy wysunięto wniosek, że receptory dopaminowe występują w dwóch odrębnych populacjach - jednej, która jest pozytywnie sprzężona z cyklazą adenylanową i drugiej, która jest niezależna od systemu generującego cAMP (Spano i in. 1978). Wykazano, że dopamina hamowała wydzielanie prolaktyny przez przysadkę, lecz wytwarzanie cAMP nie było pobudzane oraz że chociaż sulpiryd, lek przeciwpsychotyczny, jest antagonistą receptora dopaminowego w przednim płacie przysadki, wrażliwa na dopaminę cyklaza adenylanowa w prążkowiu nie była hamowana przez ten lek (Kebabian i Calne 1979; Spano i in. 1978). W 1979 r. powyższe obserwacje zostały podsumowane (Kebabian i Calne 1979), w wyniku czego zasugerowano, by receptory dopaminowe związane ze stymulacją cykazy adenylanowej określić receptorami D₁, natomiast receptory prowadzące do hamowania tworzenia cAMP - receptorami D₂.

Słuszność takiej klasyfikacji została potwierdzona w kolejnych badaniach i receptory dopaminowe D₁ i D₂ zostały zróżnicowane pod względem farmakologicznym, biochemicznym, fizjologicznym, a także pod kątem ich rozmieszczenia anatomicznego. Przez dekadę koncepcja

podwójnej natury receptorów dopaminowych służyła za podstawę do badań nad nimi, jednakże po wprowadzeniu technik klonowania genów, trzy nowe podtypy receptorów dopaminowych zostały scharakteryzowane. Nazwano je receptorami D₃, D₄ i D₅/D_{1b} (Sokoloff i in. 1990).

Szczegółowe farmakologiczne, biochemiczne i strukturalne badania dostarczyły dowodów na to, że wszystkie podtypy receptorów dopaminowych mogą zostać przypisane do jednej z dwóch kategorii. Domeny transbłonowe receptorów D₁ i D₅/D_{1b} wykazują wysoką homologię. Podobnie, struktury sekwencji transbłonowych receptorów D₂, D₃ i D₄ są konserwatywne (Civelli i in. 1993; Gingrich i Caron 1993). Mimo że profile farmakologiczne receptorów D₁ i D₂ znacznie się różnią, receptor D₅/D_{1b} wykazuje sposób wiązania z ligandem charakterystyczny dla receptora D₁, podczas gdy receptory D₃ i D₄ mogą wiązać ze względnie wysokim powinowactwem ligandy selektywne dla receptora D₂ (Jackson i Westlind-Danielsson 1994). Ponadto rozróżnienie receptorów D₁ i D₂ opierające się na różnicach w ich ścieżkach sygnałowych wydawało się mieć zastosowanie również dla nowych reprezentantów rodziny receptorów dopaminowych. Receptor D₅/D_{1b} jest związany z pobudzeniem cykazy adenylanowej, podczas gdy receptory D₃ i D₄ są negatywnie sprzężone z tym enzymem i prowadzą do zahamowania wytwarzania cAMP (Deary i in. 1990).

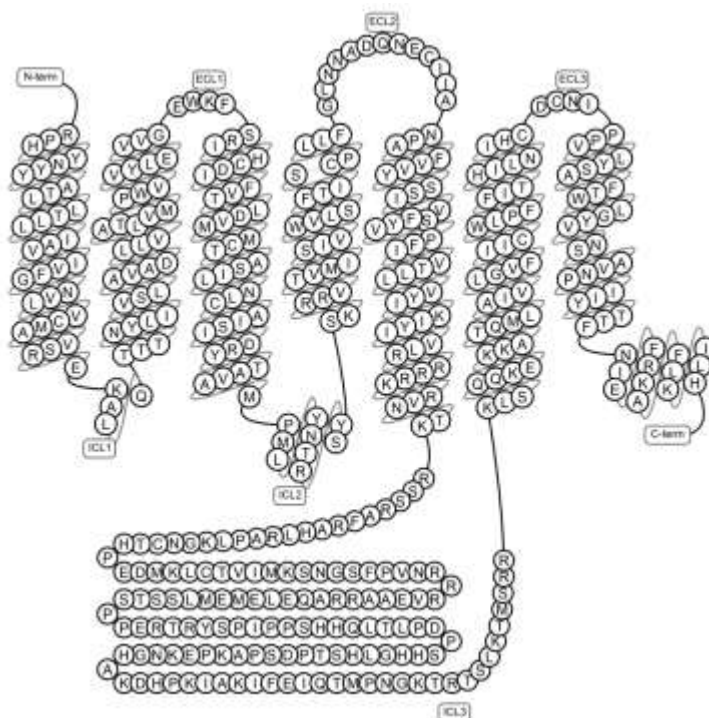
Chociaż koncepcja klasyfikacji D₁/D₂ została stworzona w późnych latach siedemdziesiątych, jest wciąż aktualna. Stąd receptory dopaminowe D₁ i D₅/D_{1b} są określane jako D₁-podobne, a receptory D₂, D₃ i D₄ jako D₂-podobne. Receptor D_{1b}, nazwany tak na podstawie jego wysokiej homologii z receptorem D₁, jest obecnie powszechnie określany jako receptor D₅ (De Mei i in. 2009).

4. Receptory dopaminowe - struktura

Wyniki analizy struktury pierwszorzędowej sklonowanych receptorów dopaminowych dowodzą, że należą one do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, zwanych również receptorami siedmiotransbłonowymi, i wykazują większość ich charakterystycznych cech pod względem struktury (Rys. 1). Sekwencje aminokwasów w domenach transbłonowych są wysoce konserwatywne w obrębie tej rodziny receptorów. Badania nad strukturą receptora dopaminowego wykazały podobieństwa i różnice między receptorami D₁-podobnymi a D₂-podobnymi (Civelli i in. 1993). Znaczna homologia występuje między przedstawicielami tej samej rodziny. Struktury domen transbłonowych receptorów D₁ i D₅ wykazują homologię na poziomie 80%. Receptory D₂ i D₃ są identyczne w 75%, a D₂ i D₄ w 53% pod względem budowy helis transbłonowych. Liczba aminokwasów w końcu aminowym jest podobna we wszystkich podtypach receptora dopaminowego. Miejsca *N*-glikozylacji zlokalizowane na tym końcu różnią się pod względem ich ilości w różnych podtypach receptorów. Receptory D₁ i D₅ posiadają dwa takie miejsca - jedno zlokalizowane na drugiej pętli zewnątrzkomórkowej, drugie na końcu aminowym. Receptor D₂ posiada cztery, D₃ trzy, a D₄ tylko jedno potencjalne miejsce glikozylacji (Civelli i in. 1993; Gingrich i Caron 1993). Długość końca karboksylowego jest w przybliżeniu siedem razy większa w receptorach D₁-podobnych w porównaniu z receptorami D₂-podobnymi. Koniec ten zawiera reszty cysteiny, która jest obecna we wszystkich typach receptorów GPCR. W receptorach D₁-podobnych aminokwas ten jest zlokalizowany blisko początku zakończenia karboksylowego, podczas gdy w receptorach D₂-podobnych znajduje się przy jego końcu. Jak wszystkie receptory GPCR, receptory dopaminowe posiadają dwie reszty cysteiny znajdujące się w drugiej i trzeciej pętli zewnątrzkomórkowej, które tworzą międzykomórkowy mostek disiarczkowy, biorący udział w stabilizacji struktury receptora. D₂-podobne receptory posiadają długą trzecią wewnątrzkomórkową pętlę, co jest charakterystyczne dla receptorów sprzężonych z białkiem G_i, prowadzących do inhibicji cykazy adenylanowej, podczas gdy trzecia pętla w receptorach D₁-podobnych jest krótka, podobnie jak w wielu receptorach oddziałujących z białkiem G_s (Civelli i in. 1993).

Trzecia wewnątrzkomórkowa pętla i koniec karboksylowy w receptorach D₁ i D₅ mają podobny rozmiar, ale występują między nimi różnice w sekwencji aminokwasowej. Pierwsza i druga pętla cytoplazmatyczna wykazują duże podobieństwo między tymi receptorami, co sugeruje, że ich różnice w funkcjach biologicznych są związane z wewnątrzkomórkową pętlą trzecią i końcem karboksylowym. Zewnętrzna pętla między czwartą i piątą domeną transbłonową różni się długością

w podtypach receptorów D₁-podobnych - w receptorze D₁ składa się z 27 aminokwasów, a w receptorze D₅ z 41 aminokwasów (Sunahara i in. 1991).



Rys. 1. Budowa receptora dopaminowego na przykładzie receptora D₂. ECL1-ECL3, pętle zewnątrzkomórkowe; ICL1-ICL3, pętle wewnątrzkomórkowe; N-term, koniec aminowy; C-term, koniec karboksylowy, rysunek wygenerowany za pomocą GPCR DB (Pándy-Szekeres i in. 2018).

Modelowanie molekularne białek receptorów α_2 , β_2 i D₂ oraz ukierunkowana mutageniza sekwencji DNA genów kodujących receptory dla katecholamin (Trumpp-Kallmeyer i in. 1992) wskazały, że wiązanie agonisty zachodzi z udziałem hydrofobowych domen transbłonowych. Wąska kieszeń wiążąca w rdzeniu białka, zbudowana z wysoko konserwatywnych reszt aminokwasowych, jest miejscem stanowiącym stronę wiążącą dla agonisty receptora. Szczególnie kwas asparaginowy (Asp¹¹⁴ w receptorze D₂) w trzeciej domenie transbłonowej odgrywa rolę w wiązaniu grupy aminowej łańcucha bocznego katecholamin. Dwie reszty seryny w piątej domenie transbłonowej (Ser¹⁹⁴ i Ser¹⁹⁷ w receptorze D₂) są donorami wiązania wodorowego i oddziałują z grupami hydroksylowymi ugrupowania katecholu w receptorach α_2 , β_2 , D₁ i D₂. Fenyloalanina obecna w szóstej domenie transbłonowej, która jest zachowana we wszystkich receptorach wiążących katecholaminy, może tworzyć stabilizujące oddziaływania z pierścieniem aromatycznym ligandów. Reszta asparaginianowa w drugiej domenie transbłonowej odgrywa ważną rolę w aktywacji receptorów α_2 , β_2 , D₁ i D₂ i w wiązaniu agonisty. Sugeruje się, że ta reszta aminokwasowa oddziałuje z ligandem w sposób allosteryczny, a interakcja ta może być modulowana jonami sodowymi lub wodorowymi (Nowak i Zawilska 2004).

Obecnie znane są struktury krystalograficzne receptorów D₂, D₃ i D₄. Kompleksy tych receptorów z, odpowiednio, risperidonem, etykloprydem i nemonaprydem wskazują sposób wiązania tych receptorów z ligandami. Risperidon, neuroleptyk z grupy benzizoksazoli, wykazuje specyficzny sposób wiązania do receptora dopaminowego w porównaniu z podstawionymi benzamidami, etykloprydem i nemonaprydem. Ugrupowanie benzizoksazolu cząsteczki risperidonu sięga głębokiej kieszeni wiążącej utworzonej przez łańcuchy boczne domeny trzeciej, piątej i szóstej, oddziałując z aminokwasami tworzącymi kieszeń znajdującą się poniżej miejsca ortosterycznego. W receptorach

D₃ i D₄ ani etyklopryd, ani nemonapryd nie sięgają tej głębszej kieszeni. Dodatkowa kieszeń wiążąca znajdująca się powyżej miejsca ortosterycznego wiąże ugrupowanie tetrahydropirydopiryminy w cząsteczce risperidonu, a reszta asparaginianowa Asp¹¹⁴ tworzy wiązanie z aminą trzeciorzędową (Wang i in. 2018).

Receptor dopaminowy D₂ występuje w trzechizofornach: D₂(Short), D₂(Long) i D₂(Longer) (Seeman i in. 2000). Receptor D₂(Long) różni się od D₂(Short) insercją sekwencji 29 aminokwasów w trzeciej wewnętrzkomórkowej pętli, natomiast receptor D₂(Longer) posiada w sekwencji dwa dodatkowe aminokwasy w porównaniu z receptorem D₂(Long). Izoforna długa funkcjonuje jako receptor postsynaptyczny, podczas gdy izoforna krótka głównie jako autoreceptor zlokalizowany presynaptycznie (Beaulieu i Gainetdinov 2011).

5. Literatura

- Beaulieu JM, Gainetdinov RR (2011) The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews* 63: 182–217.
- Björklund A, Dunnett SB (2007) Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences* 30: 194–202.
- Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK (1993) Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 33: 281–307.
- De Mei C, Ramos M, Iitaka C i in. (2009) Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. *Current Opinion in Pharmacology* 9: 53–58.
- Deary A, Gingrich JA, Falardeau P i in. (1990) Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptor. *Nature* 347: 72–76.
- Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF (1997) *Catecholamines, Principles of neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Gingrich JA, Caron MG (1993) Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annual Review of Neuroscience* 16: 299–321.
- Girault JA, Greengard P (2004) The neurobiology of dopamine signaling. *Archives of Neurology* 61: 641–644.
- Hussain T, Lokhandwala MF (2003) Renal dopamine receptors and hypertension. *Experimental Biology and Medicine* 228: 134–142.
- Jackson DM, Westlind-Danielsson A (1994) Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacology & Therapeutics* 64: 291–370.
- Kebabian JW, Calne DB (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277: 93–96.
- Nowak JZ, Zawilska JB (2004) *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Pándy-Szekeres G, Munk C, Tsonkov TM i in. (2018) GPCRdb in 2018: adding GPCR structure models and ligands. *Nucleic Acids Research* 46: 440–446.
- Rang HP, Ritter JM (2016) *Rang and Dale's Pharmacology*. Elsevier Ltd.
- Seeman P, Nam D, Ulpian C i in. (2000) New dopamine receptor, D2 (Longer), with unique TG splice site, in human brain. *Brain Research. Molecular Brain Research* 76: 132–141.
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP i in. (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 347: 146–151.
- Spano PF, Govoni S, Trabucchi M (1978) Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Advances in Biochemical Psychopharmacology* 19: 155–165.
- Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF i in. (1991) Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 350: 614–619.
- Trumpp-Kallmeyer S, Hoflack J, Bruinvels A i in. (1992) Modeling of G-protein-coupled receptors: application to dopamine, adrenaline, serotonin, acetylcholine, and mammalian opsin receptors. *Journal of Medicinal Chemistry* 35: 3448–3462.
- Wang S, Che T, Levit A i in. (2018) Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone. *Nature* 555: 269–273.

24. Choroba Parkinsona - patomechanizm i leczenie

Parkinson's disease - pathomechanism and treatment

Stępnicki Piotr⁽¹⁾, Żuk Justyna⁽¹⁾, Kondej Magda⁽¹⁾, Kaczor Agnieszka A.^(1,2)

⁽¹⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin

⁽²⁾Szkoła Farmacji, Uniwersytet Wschodniej Finlandii, Yliopistonranta 1, P.O. Box 1627,
Kuopio FI-70211, Finlandia

Opiekun naukowy: Agnieszka A. Kaczor

Stępnicki Piotr: piotrstepnicki93@gmail.com

Słowa Kluczowe: dopamina, lewodopa, układ nigrostriatalny

Streszczenie

Choroba Parkinsona to jedna z chorób neurodegeneracyjnych, w wyniku, której dochodzi do zwyrodnienia struktur mózgu. Jej przyczyny nie są znane. W wyniku choroby dochodzi do zaniku neuronów dopaminergicznych w układzie nigrostriatalnym, a przez to do upośledzenia funkcji motorycznych. Leki stosowane w chorobie Parkinsona zwiększają przekazywanie dopaminergiczne m.in. poprzez podaż egzogenego prekursora dopaminy, zahamowanie metabolizmu dopaminy, zwiększenie jej uwalniania czy pobudzenie receptorów dopaminowych.

1. Wstęp

Choroba Parkinsona należy do postępujących chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. Po raz pierwszy została opisana w 1817 roku przez Jamesa Parkinsona. Jest ona najczęściej występującym zespołem hipokinetycznym i objawia się drżeniem mięśni, głównie kończyn, zwiększeniem napięcia mięśniowego, sztywnością mięśni kończyn, trudnością w zapoczątkowaniu ruchu (akinezyja) oraz spowolnieniem wykonywanych ruchów (bradykinezyja) (Longstaff 2005).

W przebiegu choroby Parkinsona najbardziej charakterystyczne są zmiany neurochemiczne polegające na obumieraniu dużej liczby neuronów dopaminergicznych zlokalizowanych w części zbitej istoty czarnej, z której wychodzi droga czarno-prążkowiowa (Longstaff 2005). W mniejszym stopniu proces ten dotyczy również innych neuronów dopaminergicznych w śródmózgowiu. Układ dopaminergiczny połączony jest z innymi układami neuroprzekątnikowymi za pośrednictwem synaps, w których mediatorem jest acetylocholina i które z kolei wpływają na neurony GABA-ergiczne lub glutaminergiczne. Niedobór dopaminy prowadzi, więc do zaburzeń ze strony innych układów neuroprzekątnikowych, a w szczególności układu cholinergicznego, który w tych warunkach uzyskuje czynnościową przewagę (Zejc i Gorczyca 1999). Ponadto w neuropatologii choroby Parkinsona występuje zanik neuronów noradrenergicznych w miejscu sinawym oraz neuronów cholinergicznych w części podstawnej kresomózgowia.

2. Etiologia i patomechanizm choroby Parkinsona

Przyczyny choroby Parkinsona nie są znane, jednak wykryto kilka genów związanych z jej dziedziczeniem (Douglas i in. 2007). U części pacjentów dotkniętych tą chorobą stwierdza się mutację typu zmiany sensu (A53T) w dziedzicznym w sposób autosomalny dominujący genie kodującym α -synukleinę, znajdującym się na chromosomie 4. Z pozostałych dziewięciu poznanych genów zaangażowanych w dziedziczenie choroby dwa również przekazywane są w sposób autosomalny dominujący, trzy w sposób autosomalny recesywny, pozostałe zaś w sposób nieznan lub dyskusyjny (np. gen synfiliny-1). Czynniki predysponującymi do rozwoju choroby Parkinsona są także zaburzenia przekazywania w układzie dopaminergicznym. Sporadyczne przypadki tej choroby odnotowano po urazach głowy lub guzach, w wyniku, których zostały uszkodzone struktury

śródmózgowia. Ciężkie przypadki choroby Parkinsona obserwuje się po podaniu neurotoksyny MPTP (1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyny), która jest inhibitorem mitochondrialnego kompleksu I i która prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia układu nigrostriatalnego (Moore i in. 2005).

Jednym z następstw inhibicji mitochondrialnego kompleksu I jest wytworzenie wolnych rodników, wywołujących stres oksydacyjny. Fundamentem do stworzenia hipotezy o roli stresu oksydacyjnego w chorobie Parkinsona była jednak obserwacja, że metabolizm dopaminy może prowadzić do powstawania wolnych rodników (Reynolds i in. 2007).

W patofizjologii choroby Parkinsona, poza stresem oksydacyjnym, wymienia się także stres proteotoksyczny, dotyczący np. α -synukleiny. W stanie natywnym α -synukleina jest białkiem rozpuszczalnym i niezwinionym (Gandhi and Wood 2005). Dzięki centralnemu, hydrofobowemu regionowi białko to wykazuje dużą tendencję do agregacji, tworząc w efekcie nierozpuszczalne włókna, które są głównym składnikiem ciałek Lewy'ego. Struktury te prawdopodobnie odgrywają rolę w usuwaniu błędnie zbudowanych białek, a ich występowanie jest cechą charakterystyczną również dla innych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, otępienie z ciałami Lewy'ego czy choroba Hallervordena-Spatza (Longstaff 2005).

Kolejnym białkiem zaangażowanym w rozwój choroby Parkinsona jest parkina, która jest enzymem pośredniczącym w wiązaniu uszkodzonych białek przez ubikwitynę, która z kolei znakuje wspomniane białka, po czym przekazywane są one do proteosomu. Po odkryciu genu kodującego parkinę zaczęto gromadzić dowody na znaczenie układu ubikwityna-proteosom w patofizjologii choroby Parkinsona. Mutacje genu kodującego parkinę prowadzą do powstawania nieprawidłowych parkin, a w konsekwencji do nagromadzenia białek wiązanych ze śmiercią komórki.

Wszystkie wspomniane procesy zaangażowane w patomechanizm choroby Parkinsona są ze sobą powiązane. Inhibitory mitochondrialnego kompleksu I powodują spadek aktywności proteosomu i odwrotnie – inhibitory proteosomu mogą powodować niszczenie mitochondriów. Zahamowanie funkcji proteosomu poprzez inhibicję mitochondrialnego kompleksu I powoduje, że komórki stają się bardziej podatne na stres oksydacyjny. Parkina, poza rolą w układzie ubikwityna-proteosom, jest zaangażowana w prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów. Występuje także zależność pomiędzy dysfunkcją mitochondriów a agregacją białek – inhibicja mitochondrialnego kompleksu I oraz inne formy stresu oksydacyjnego prowadzą do agregacji α -synukleiny. Ponadto, myszy nie mające genu kodującego α -synukleinę są odporne na toksyczne efekty MPTP, co sugeruje, że degeneracja neuronów dopaminergicznych wymaga zarówno dysfunkcji mitochondriów, jak i następującej po niej agregacji α -synukleiny.

3. Przegląd leków stosowanych w chorobie Parkinsona

Obecnie stosowanymi lekami w chorobie Parkinsona są (Rys.1):

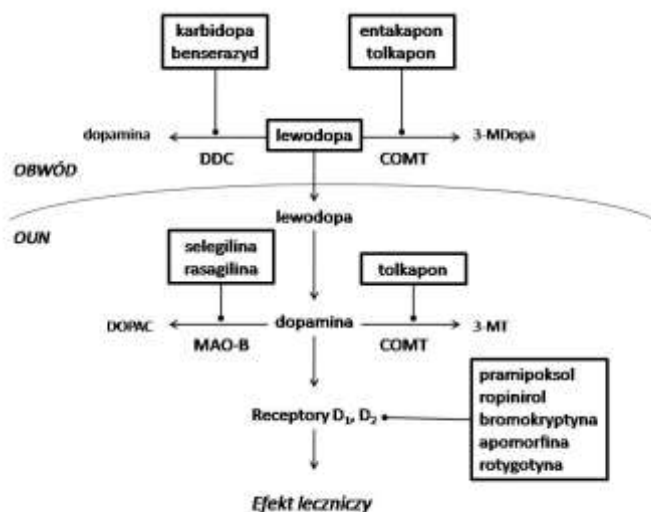
- lewodopa (często w połączeniu z karbidopą, benserazydem czy entakaponem),
- agoniści receptorów dopaminowych (np. pramipeksol, ropinirol, bromokryptyna),
- inhibitory monoaminoooksydazy-B (MAO-B) (np. selegilina, rasagilina),
- leki zwiększające uwalnianie dopaminy,
- antagoniści receptorów muskarynowych - leki cholinolityczne (np. procyklidyna, triheksyfenidyl, orfenadryna) - rzadziej stosowane.

Lewodopa

Lewodopa jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu choroby Parkinsona i zwykle jest łączona z działającymi obwodowo inhibitorami dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów, takimi jak karbidopa czy benserazyd, które pozwalają zmniejszyć wymaganą dawkę lewodopy około dziesięciokrotnie i redukują występowanie obwodowych działań niepożądanych. Lewodopa dobrze wchłania się w jelicie cienkim, mimo że znaczna jej część jest rozkładana pod wpływem MAO w

ścianie jelita. Biologiczny okres półtrwania w osoczu jest krótki (około 2 godziny), jednak zostały opracowane doustne i podskórne preparaty o powolnym uwalnianiu. Konwersja do dopaminy na obwodzie, która w normalnych warunkach sięga 95% dawki lewodopy i powoduje znaczne skutki uboczne, jest w dużej mierze hamowana przez dodatek inhibitorów dekarboksylazy. Dekarboksylacja następuje natomiast szybko w ośrodkowym układzie nerwowym, gdyż inhibitory dekarboksylazy nie przechodzą przez barierę krew-mózg. Nie zostało do końca wyjaśnione, czy efekt wynika ze wzrostu uwalniania dopaminy z pozostałych niezniszczonych neuronów dopaminergicznych czy z dostarczenia do synaps dopaminy wytworzonej w innym miejscu. Ponieważ syntetyczni agoniści receptorów dopaminowych są tak samo skuteczni, drugie wyjaśnienie zdaje się bardziej prawdopodobne. Ponadto badania na zwierzętach sugerują, że lewodopa działa nawet przy całkowitym braku zakończeń dopaminergicznych. Z drugiej strony, skuteczność terapeutyczna lewodopy maleje z postępem choroby, co może wskazywać, że część jej efektu związana jest z obecnością funkcjonujących neuronów dopaminergicznych. Połączenie lewodopy z inhibitorem dekarboksylazy i dodatkowo z inhibitorem katecholo-O-metylotransferazy (COMT) (np. entakaponem, tolkaponem) w celu zapobieżenia jej rozkładowi jest stosowane u pacjentów z fluktuacjami motorycznymi końca dawki (Rang i Ritter 2016).

U około 80% pacjentów leczenie lewodopą skutkuje początkowym polepszeniem, zwłaszcza w zakresie sztywności mięśni i bradykinezy, a w 20% przypadków funkcje motoryczne praktycznie wracają do normalnego stanu. Z czasem stosowania skuteczność lewodopy stopniowo maleje. Wynika to z postępującej degeneracji części presynaptycznej neuronów nigrostriatalnych, ale także z desensytyzacji receptorów dopaminergicznych i zmienionej farmakokinetyki dopaminy. Ogólnie, lewodopa przyczynia się do poprawy jakości życia i zwiększa przewidywaną długość życia cierpiących na chorobę Parkinsona (Hornykiewicz 2010).



Rys. 1. Punkty uchwytu leków stosowanych w chorobie Parkinsona. 3-MDopa, 3-metoksydopa; 3-MT, 3-metoksytyrozyna; COMT, katecholo-O-metylotransferaza; DDC, dekarboksylaza DOPA; DOPAC, kwas dihydroksyfenylooctowy, MAO-B, monoaminooksydaza B.

Ze stosowaniem lewodopy wiążą się działania niepożądane, które można podzielić na dwa typy:

- mimowolne ruchy (dyskinezy), które nie pojawiają się od razu, lecz rozwijają się u większości pacjentów w ciągu dwóch lat od rozpoczęcia leczenia lewodopą. Ruchy te dotyczą głównie twarzy i kończyn i pojawiają się w czasie szczytowego efektu terapeutycznego, a granica między korzystnym działaniem a wywoływaniem dyskinez

- z czasem staje się coraz węższa. Lewodopa jest lekiem krótko działającym i jej zmienne stężenie we krwi może predysponować do rozwoju dyskinez, podczas gdy dłużej działający agonści receptorów dopaminergicznych są w tym względzie mniej problematyczni.
- fluktuacje działania lewodopy, podczas których bradykineza i sztywność mięśni mogą się nagle zaostrzyć kilka minut lub godzin, po czym wracają do poprzedniego poziomu nasilenia. Ten efekt "on/off" nie jest obserwowany u pacjentów nieleczonych lub leczonych innymi lekami. Efekt ten może wystąpić tak nagle, że pacjent może zatrzymać się podczas chodzenia i czuć się przytwardzonym do miejsca czy też może nie być w stanie wstać z krzesła. Tak samo jak w przypadku dyskinez, prawdopodobnie wynika to z wahań stężenia lewodopy w osoczu, a także sugeruje się, że wraz z postępem choroby neurony tracą zdolność magazynowania dopaminy, dlatego terapeutyczny efekt lewodopy zaczyna zależeć głównie od ciągłego wytwarzania pozakomórkowej dopaminy, co z kolei wymaga ciągłej podaży lewodopy. Zastosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu lub preparatów łączonych z inhibitorami COMT może przeciwdziałać fluktuacjom stężenia lewodopy we krwi.

Poza tymi wolno rozwijającymi się działaniami ubocznymi, lewodopa może wywoływać wiele ostrych niepożądanych skutków, których pacjenci doświadczają zwykle przy rozpoczęciu terapii, ale które ustępują po kilku tygodniach. Należą do nich m.in. nudności, brak łaknienia, zaburzenia rytmu serca, ortostaticzna hipotensja, rozszerzenie naczyń włosowatych nerek, zaburzenia nastroju maniakalne lub submaniakalne, halucynacje, bezsenność (Rang i Ritter 2016).

Agonści receptorów dopaminowych

Do tej grupy leków należą związki bezpośrednio pobudzające receptory dopaminowe w prążkowie. Ich działanie jest niezależne od sprawności neuronów dopaminergicznych, dlatego bywają pomocne w zaawansowanych stadiach choroby, przy daleko posuniętej neurodegeneracji. Leki o tym mechanizmie działania można podzielić na grupę ergotaminową (bromokryptyna, pergolid, lizuryd) i nieergotaminową (ropinirol, pramipeksol, rotygotyna, apomorfina).

Bromokryptyna jest agonistą receptora dopaminowego D₂ i antagonistą receptora D₁. Może być pomocna jako leczenie wspomagające w zaawansowanej chorobie Parkinsona i u pacjentów z fluktuacjami czynności ruchowych "on/off". Leki z grupy agonistów receptora dopaminowego wywołują podobne działania niepożądane jak w przypadku lewodopy. W początkowym etapie stosowania są to głównie nudności, zmęczenie, hipotensja, na które z czasem rozwija się tolerancja (dlatego należy rozpoczynać leczenie od niskich dawek i stopniowo je zwiększać). Przewlekłe stosowanie wiąże się z ryzykiem zwłóknienia płuc i opłucnej a także zwłóknienia i wad serca (Brenner i Stevens 2017).

Leki grupy ergotaminowej są zastępowane nowszymi lekami. Ropnirol i pramipeksol działają jako agonści receptora dopaminowego D₂ i D₃. Są zalecane w początkowym okresie leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą. We wczesnych etapach choroby mogą opóźnić konieczność włączenia lewodopy do terapii, natomiast w stadiach zaawansowanych zmniejszają zapotrzebowanie na lewodopę i skracają czas wyłączenia w zespole "on/off". Do ich działań niepożądanych należą: senność, halucynacje, nadmierny apetyt, a także zespół dysregulacji dopaminergicznej, w tym m. in. patologiczny hazard i hiperseksualizm.

Rotygotyna jest nowszym lekiem z grupy agonistów receptorów dopaminergicznych. Pobudza receptory D₁₋₃, wykazuje także powinowactwo do receptora 5-HT₁. Stosowana jest w postaci plastrów transdermalnych, dzięki czemu możliwe jest utrzymanie względnie stałego stężenia leku we krwi. We wczesnym stadium choroby może być stosowana w monoterapii, natomiast w późnym stadium jest łączona z lewodopą. Może powodować takie działania niepożądane jak: nudności, zawroty głowy, senność, podrażnienie skóry, odczyny w miejscu aplikacji.

Apomorfina, która strukturalnie przypomina morfinę, jest najsilniejszym agonistą receptora dopaminowego, o porównywalnej skuteczności z lewodopą. Stosowana jest doraźnie w postaci iniekcji podskórnych do przerywania stanów wyłączenia w zespole "on/off". Stanowi lek ratunkowy

w zaawansowanych stadiach choroby, gdy inne leki zawodzą. Działają niepożądane apomorfiny to wymioty, zmiany nastroju i zachowania, zaburzenia rytmu serca, hipotensja (Millan i in. 2002).

Inhibitory monoaminoooksydazy-B (MAO-B)

Izoenzym MAO-B występuje w prądkowiu i jest odpowiedzialny za większość metabolizmu dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym, stąd też selektywne inhibitory MAO-B znalazły zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona. Dzięki selektywności względem tego izoenzymu są one pozbawione obwodowych działań niepożądanych charakterystycznych dla nieselektywnych inhibitorów monoaminoooksydazy, stosowanych w leczeniu depresji. Do tych leków należą selegilina i rasagilina (Ives i in. 2004).

Selegilina stosowana jest w monoterapii we wczesnych etapach choroby lub w łagodnym jej przebiegu. Kojarzy się ją również z lewodopą i karbidopą w bardziej zaawansowanych postaciach choroby Parkinsona. Umożliwia to obniżenie dawek lewodopy. Sugeruje się, że selegilina działa również neuroprotekcynie i może zwalniać progresję choroby. W organizmie lek ten jest metabolizowany do amfetaminy, co może skutkować wystąpieniem takich objawów jak halucynacje, niepokój, bezsenność.

Nowszym lekiem tej grupy jest rasagilina. Podobnie do selegiliny stosowana jest w monoterapii we wczesnej chorobie Parkinsona lub jako leczenie wspomagające w połączeniu z lewodopą w zaawansowanym stadium (Rang i Ritter 2016).

Leki zwiększające uwalnianie dopaminy

Do tej grupy leków można zaklasyfikować amantadynę. Jest to lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu grypy typu A u dorosłych. Okazało się, że może przynosić również korzystne efekty w leczeniu choroby Parkinsona (Strömberg i Svensson 1971). Amantadyna zwiększa uwalnianie dopaminy, hamuje jej wychwyt zwrotny, a ponadto jest antagonistą receptorów glutaminergicznych NMDA. Wskazania do stosowania tego leku obejmują niezbyt nasilone przypadki choroby z hipokinezą, przełomy akinetyczne. Często łączona jest z lewodopą (Brenner i Stevens 2017).

Antagoniści receptorów muskarynowych - leki cholinolityczne

Leki te były szeroko stosowane w leczeniu choroby Parkinsona przed wprowadzeniem lewodopy. Obecnie stosowane są rzadko, gdyż wywołują wiele skutków niepożądanych wynikających z blokowania receptorów muskarynowych, takich jak: sedacja, splątanie, zatrzymanie moczu, zaparcia. Znoszą głównie drżenie mięśni, natomiast słabo wpływają na sztywność, bradykinezę i zaburzenia równowagi. Mogą być stosowane wspomagająco w połączeniu z lewodopą, jednak głównie wykorzystywane są w leczeniu parkinsonizmu polekowego, wywołanego lekami przeciwpsychotycznymi. Do tej grupy leków należą m. in. procyklidyna, triheksyfenidyl, orfenadryna, biperiden (Brocks 1999).

4. Podsumowanie

Pomimo szerokiego spektrum dostępnych leków, choroba Parkinsona pozostaje nieuleczalna i skuteczne początkowo leczenie jedynie opóźnia kolejne jej stadia. Ze względu na lepszą opiekę medyczną i wprowadzenie nowych leków, średni czas przeżycia chorych znacznie się wydłużył. Pomimo nieuleczalności choroba Parkinsona nie jest śmiertelna, jednak znacznie pogarsza jakość życia, a zgon następuje zwykle w wyniku powikłań – głównie zapalenia płuc lub chorób serca.

5. Literatura

- Brenner G, Stevens C (2017) Brenner and Stevens' Pharmacology. Elsevier.
Brocks DR (1999) Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2: 39–46.

- Douglas MR, Lewthwaite AJ, Nicholl DJ (2007) Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Expert Review of Neurotherapeutics* 7: 657–666.
- Gandhi S, Wood NW (2005) Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics* 14: 2749–2755.
- Hornykiewicz O (2010) A brief history of levodopa. *Journal of Neurology* 257: 249–252.
- Ives NJ, Stowe RL, Marro J i in. (2004) Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ : British Medical Journal* 329: 593.
- Longstaff A (2005) *Neurobiologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Millan MJ, Maiorini L, Cussac D i in. (2002) Differential Actions of Antiparkinson Agents at Multiple Classes of Monoaminergic Receptor. I. A Multivariate Analysis of the Binding Profiles of 14 Drugs at 21 Native and Cloned Human Receptor Subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 303: 791–804.
- Moore DJ, West AB, Dawson VL i in. (2005) Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience* 28: 57–87.
- Rang HP, Ritter JM (2016) *Rang and Dale's Pharmacology*. Elsevier Ltd.
- Reynolds A, Laurie C, Mosley RL i in. (2007) Oxidative Stress and the Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders. *International Review of Neurobiology* 82: 297–325.
- Strömberg U, Svensson TH (1971) Further Studies on the Mode of Action of Amantadine. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 30: 161–171.
- Zejc A, Gorczyca M (1999) *Chemia Leków*. PZWL.

25. Diagnostyka i klasyfikacja epizodów depresyjnych

Diagnosics and classification of depressive episodes

Straszak Dominik⁽¹⁾, Drózd Monika⁽²⁾, Dymek Aleksandra⁽³⁾, Widelska Gabriela⁽⁴⁾,
Tabin Mateusz⁽⁵⁾, Matosiuk Dariusz⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁵⁾Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych
4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu
Opiekun naukowy: Dariusz Matosiuk

Dominik Straszak: dominik.straszak@gmail.com

Słowa klucze: depresja, zaburzenia afektywne, ChAD, psychiatria

Abstrakt

Depresja to jedna z najbardziej rozpowszechnionych chorób psychiatrycznych. Według statystyk 15 % światowej populacji doświadcza podczas swojego życia co najmniej jednego epizodu depresyjnego o różnym nasileniu i różnej etiologii. Choroba ta dotyka zarówno osób dorosłych, starszych jak i dzieci a nawet noworodków, jest zdecydowanie częściej diagnozowana u kobiet niż u mężczyzn. Depresja nie jest jedną homogeniczną jednostką chorobową, która daje takie same symptomy u wszystkich pacjentów. W rzeczywistości jest to cały zespół zaburzeń psychicznych o różnej etiologii i dający zróżnicowane objawy somatyczne. W przebiegu depresji mamy do czynienia z całym wachlarzem zmian patologicznych u pacjentów, zarówno w obszarze nastroju jak i psycho-motoryki, należą do nich min. zły nastrój, niska samoocena, smutek, brak wiary w siebie, pesymizm, niemożność przeżywania przyjemności (anhedonia), zaburzenia rytmu dnia, zarówno zbyt duża senność jak i bezsenność, brak apetytu, myśli samobójcze, spowolnienie psychiczne jak i motoryczne, przewlekłe zmęczenie. Szczególnie istotne z klinicznego punktu widzenia jest prawidłowe zdiagnozowanie i klasyfikacja zaburzeń psychicznych u pacjenta, tym bardziej, że depresja może być przyczyną wielu poważnych konsekwencji, według WHO większość samobójstw w Europie następuje w trakcie trwania jednego z epizodów depresyjnych.

1. Wstęp

Choroba afektywna jednobiegunowa dotyka ok 17% populacji Europy. W ciągu ostatniego roku objawy depresji wystąpiły u ok 6% populacji światowej. Natomiast wśród pacjentów POZ w Polsce rozpowszechnienie epizodów depresyjnych szacowane jest na ok 23%. Najwięcej przypadków rozpoznawana tej choroby obserwuje się u osób po 40-tym roku życia, częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. Według danych WHO depresja dotyka 350 milionów ludzi na całym świecie (Nettle 2004).

Wśród przyczyn choroby wymienić można stresujące sytuacje życiowe, problemy osobiste takie jak rozwód, ciężka choroba czy śmierć bliskiej osoby. Niezwykle istotna jest również podatność genetyczna. Badania wykazują że wśród osób cierpiących na depresję występuje zaburzona równowaga neuroprzekazników w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz/lub zaburzenia w obrębie układu endokrynnego. Obecnie istnieje przekonanie że epizod depresyjny następuje w efekcie współdziałania wyżej wymienionych czynników. Stwierdzono że osób u których wystąpił epizod depresji istnieje bardzo duże ryzyko (50-80%) nawrotu. Natomiast u osób u których wystąpiły dwa epizody lub więcej, ryzyko nawrotu wynosi 80-90%. Depresja dotyka również dzieci zarówno w okresie szkolnym, przedszkolnym jak i niemowlęcym (Krawczyk 2014).

W przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej częstość występowania jest dużo niższa (około 2% populacji) a początek choroby następuje przeważnie przed 25-tym rokiem życia. Dwubiegunowość dotyka w równym stopniu kobiety jak i mężczyzn. W przypadku 10% pacjentów ze zdiagnozowanym epizodem depresyjnym jednobiegunowa choroba przechodzi w chorobę afektywną dwubiegunową. Niezwykle istotne i warte podkreślenia jest bardzo duże ryzyko podjęcia próby samobójczej przez pacjenta, jakie niesie ze sobą ten rodzaj choroby psychicznej (Andrews i in. 2009).

2. Opis zagadnienia

Etiopatogeneza choroby

Predyspozycja genetyczna jest niezwykle istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia depresji. Badania wykazały, iż jeżeli u jednego z bliźniaków monozygotycznych występuje epizod depresyjny, ryzyko zachorowania u drugiego z nich szacuje się na 40-50%. W przypadku krewnych pierwszego stopnia niebezpieczeństwo wystąpienia choroby wynosi od 10 do 25%. Wśród czynników genetycznych predysponujących do wystąpienia depresji wymienić można min. polimorfizm genu dla BDNF, polimorfizm regionu promotorowego genu transportera serotoniny 5-HTTLPR oraz wiele innych (Kendler i in. 1995). Pod względem biologicznym stwierdzono, że u osób cierpiących na depresję zaburzona jest równowaga neuroprzekazników, głównie noradrenaliny, serotoniny, dopaminy (Stahl i in. 2004). Bardzo często u pacjentów występuje zaburzenie czynności osi układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza, czego efektem jest rozregulowanie dobowego rytmu wydzielania kortyzolu, nieodpowiednie funkcjonowanie receptorów glikokortykoidowych (GR), zwiększenie wydzielania kortykoliberyny (CRH) i w efekcie wzrost stężenia kortyzolu w organizmie. U chorych obserwuje się również zaburzenia w obrębie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca co objawia się niedoczynnością tarczycy oraz dysfunkcje osi podwzgórze-przysadka-gonady co uwidacznia w szczególności tendencja do występowania epizodów depresji w okresie przedmiesiączkowym, poporodowym oraz w początkowym etapie menopauzy. Oprócz tego u chorych często występują zaburzenia wydzielania wielu hormonów w tym prolaktyny, melatoniny, tyreotropiny (Gabbard 2005).

Drugim czynnikiem depresji to wydarzenia stresowe strata bliskiej osoby, pogorszenie sytuacji materialnej oraz wiele innych czynników środowiskowych i interpersonalnych.

Depresja może mieć charakter wtórny bardzo często jej występowanie obserwuje się u osób ze stwierdzonymi zaburzeniami psychicznymi głównie w przypadkach schizofrenii, zaburzeniach osobowości, odżywiania, zaburzeniach lękowych, otępieniu i zespole Aspergera. Objawy depresji w przebiegu chorób somatycznych obserwuje się także u osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne (uraz, udar, guz mózgu, choroba Huntingtona, Choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane, uszkodzenie rdzenia kręgowego), choroby endokrynne (zaburzenie cyklu miesięczkowego, niedoczynność tarczycy, choroby przytarczyc, choroba Cushinga, choroba Addisona), choroby zakaźne (kiła, AIDS, bruceloza, opryszczka, dur brzuszny, mononukleozą zakaźną, wirusowe zapalenie wątroby), nowotwory złośliwe (szczególnie często u chorych na rakowiaka, szpiczaka mnogiego i raka trzustki), w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, niewydolności nerek, reumatoidalnym zapaleniu stawów, porfirii, przewlekłych stanach bólowych o różnej etiologii a także przy dużych niedoborach niacyny (Pelka-Wysiecka i Samochowiec 2014).

Wtórne zaburzenia depresyjne występuje również jako efekt uboczny stosowania niektórych leków min. rezerpiny, hormonalnych preparatach antykoncepcyjnych, kortykosteroidów, interferonu, β-blokerów, izotretynoiny. Objawy depresji może zaobserwować także w mechanizmie odstawienia leków posiadający potencjał uzależniających takich jak benzodiazepiny, barbiturany, opiaty (Pużyński 2007).

3. Przegląd literaturowy

Symptomy depresji możemy zaobserwować na czterech płaszczyznach: objawy afektywne, zaburzenia funkcji poznawczych, zmiany behawioralne, objawy somatyczne (Bartczak i in. 2015).

Objawy afektywne

Zaburzenie nastroju: smutek, przygnębienie, bezradność, apatia, skłonność do płaczu, drażliwość, brak zainteresowania, zanik możliwości czerpania przyjemności, anhedonia.

Zaburzenia funkcji poznawczych

Depresja objawia się myśleniem negatywnym zarówno o teraźniejszości, przeszłości jak i o przyszłości („triada depresyjna”). Cecha charakterystyczną jest niska samoocena chorego, poczucie winy, brak nadziei na zmianę, utrata zainteresowania, pogorszenie koncentracji, pamięci, osłabienie decyzyjności (Rodziński i in. 2015).

Zmiany behawioralne

Spadek aktywności (wycofanie z życia społecznego), izolacja, brak zainteresowania światem, samozaniedbanie (leżenie w łóżku, brak higieny etc.), spowolnienie psychoruchowe, twarz pozbawiona mimiki, monotonna mowa, bez emocji, czasem pobudzenie, uczucie niepokoju.

Objawy somatyczne

Zwiększenie lub częściej spadek apetytu, zaburzenia snu, trudności z zasypianiem, wczesne wybudzanie się, deregulacja rytmu dziennego, apatia, zmęczenie, zniechęcenie (krańcowo stupor).

Diagnostyka

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) jest obecnie podstawową techniką dzięki której stwierdza się wystąpienie epizodu depresyjnego. Zakłada ona występowanie u pacjenta co najmniej dwa z trzech podstawowych objawów przez co najmniej dwa tygodnie (Pużyński i in. 2007):

- pogorszenie nastroju;
- spadek energii a w efekcie zmniejszenie codziennej aktywności;
- anhedonia, utrata zdolności cieszenia się, zanik zainteresowań;

oprócz wyżej wymienionych do stwierdzenia epizodu depresyjnego u pacjent musi wykazywać co najmniej dwa wśród objawów:

- utrata apetytu;
- zaburzenia rytmu dobowego (snu i czuwania);
- pesymizm, czarnowidztwo;
- myśli i próby samobójcze;
- obniżenie poczucia własnej wartości, obwinianie się bez przyczyny;
- osłabienie koncentracji;
- brak wiary w siebie.

Zdecydowana większość pacjentów (85-90%) cierpi na depresję jednobiegunową. Przybiera ona przeważnie postać dystymii lub dużej depresji. Zgodnie z wytycznymi stworzonymi przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, aby zdiagnozować dużą depresję u pacjenta należy stwierdzić występowanie przez co najmniej dwa tygodnie następujących objawów (Rybakowski 2003):

co najmniej jeden z dwóch poniższych:

- zdecydowana utrata możliwości odczuwania przyjemności;
- nastrój depresyjny;

oraz co najmniej czterech spośród następujących objawów:

- myśli o śmierci, próba, zaplanowanie popełnienia samobójstwa lub myślenie o niej;
- brak energii, przewlekłe uczucie zmęczenia;
- niska samoocena, poczucie winy;
- spadek zdolności koncentracji, spowolnienie myślenia, trudności w podejmowaniu decyzji;
- bezsenność lub nadmierna senność;

- zaburzenia psychoruchowe: nadmierne pobudzenie lub spowolnienie;
- wyraźna zmiana masy ciała związana ze spadkiem lub wzrostem apetytu.

Natomiast aby potwierdzić podejrzenie wystąpienia dystymii u pacjenta, (lżejszej postaci choroby jednobiegunowej) należy odnotować obecność dwóch lub więcej z wyżej wymienionych objawów. Co istotne mają one mniejsze nasilenie niż w przypadku dużej depresji. Dystymia zazwyczaj utrzymuje się latami, a chory odbierany jest przez otoczenie jako osoba ponura, pesymista, sceptyk (Dura-Vila i in. 2013).

Jedynie u niewielkiej ilości pacjentów (ok. 10%) można stwierdzić depresję dwubiegunową, którą charakteryzuje naprzemienne cykle manii i depresji. Objawy maniakalne to intensywny napływ podniecenia, euforia, omnipotencja, poczucie siły. Symptomy te określane są przez pacjentów jako przyjemne, wywołują u nich odczucie szczęścia. Wahania nastroju nie mają konkretnej przyczyny, należy podkreślić że obie fazy przygnębienia i smutku oraz euforii i radości są nieadekwatne do rzeczywistości. Choroba dwubiegunowa zazwyczaj diagnozowana jest między 20-tym a 30-tym rokiem życia (Yerevanian i in. 2004).

Klasyfikacja ICD-10 pozwala stwierdzić czy u pacjenta występuje epizod depresyjny, nie można jednak na jej podstawie stwierdzić w pełni stopnia nasilenia choroby. W praktyce klinicznej wykorzystuje się testy psychomotoryczne: Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta, Skalę samooceny depresji, skalę melancholii Becha-Rafaelsona, geriatryczną skalę depresji Yesavage'a, skalę depresji Centrum Badań Epidemiologicznych, inwentarz depresji dziecięcej, skalę depresji Hamiltona, skalę depresji Montgomery-Asberg, inwentarz depresji Becka (Rybakowski i in. 2010).

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10:

F30 epizod maniakalny;

F31 zaburzenia afektywne dwubiegunowe ChAD I i ChAD II;

F32 epizod depresyjny – rozpoznanie po raz pierwszy u pacjenta objawów depresji, trwających co najmniej dwa tygodnie;

F32.0 epizod depresji łagodny; **F32.1** epizod depresji umiarkowany; **F32.2** epizod depresji ciężki, bez objawów psychotycznych; **F32.3** epizod depresji ciężki, z objawami psychotycznymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych; **F32.8** inne epizody depresyjne; **F32.9** epizod depresyjny nieokreślony;

F33 zaburzenia depresyjne nawracające – rozpoznanie gdy u pacjenta stwierdzono występowanie co najmniej dwóch epizodów depresyjnych, bez objawów maniakalnych;

F33.0 zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny łagodny; **F33.1** zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny umiarkowany; **F33.2** zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych; **F33.3** zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej z objawami psychotycznymi; **F33.4** zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie stan remisji; **F33.8** inne nawracające zaburzenia depresyjne; **F33.9** nawracające zaburzenia depresyjne nieokreślone;

F34.1 uporczywe zaburzenia afektywne – dystymia, rozpoznanie w przypadkach gdy objawy depresyjne u pacjenta utrzymują się co najmniej dwa lata, lecz mają one mniejsze nasilenie niż w przypadku epizodu depresyjnego;

F38 inne afektywne zaburzenia nastroju;

F39 zaburzenia nastroju, nieokreślone;

F20.4 depresja poschizofreniczna charakteryzuje się wystąpieniem objawów depresyjnych u po epizodzie psychozy schizofrenicznej, często równoległe u chorego występują objawy depresji i schizofrenii;

F06.3 organiczne zaburzenia depresyjne w tym przypadku objawy depresyjne pojawiają się u pacjenta w wyniku chorób somatycznych (najczęściej mózgu, endokrynnymi) lub zatruciem egzogennymi substancjami, czasem również w trakcie terapią hormonalną.

Klasyfikacja kliniczna depresji

W praktyce klinicznej pierwszym etapem różnicowania depresji jest określenie: charakteru początku choroby (ostry lub stopniowy), jej nasilenia (łagodne, umiarkowane lub poważne), czasu

trwania, częstości występowania, rodzaju objawów (Bilikiewicz i Strzyżewski 1992):

- depresja prosta- zasadniczym objawem tego rodzaju depresji jest obniżony nastrój, pozostałe symptomy choroby występują w mniejszym nasileniu;
- depresja z zahamowaniem- w obrazie klinicznym dominuje zahamowanie napędu psychoruchowego, chorzy są spowolniali, często dochodzi do spadku tempa myślenia, osłabienia łaknienia, w skrajnych przypadkach występuje osłupienie depresyjne;
- depresja anaklityczna (choroba szpitalna) - występuje u noworodków w wyniku izolacji od matki, objawia się min utratą apetytu, spadkiem masy ciała, zanikiem odruchu ssania, apatią, małą ruchliwością, zaburzeniami rytmu snu i czuwania;
- depresja anankastyczna (z natręctwami) - typowe w tym przypadku jest niemal nieustanne myślenie nacechowane negatywnie co doprowadza do obsesji lub kompulsji, przybierając w skrajnych przypadkach charakter suicydalny, pacjentowi często towarzyszy poczucie winy, niska samoocena;
- depresja lękowa (depresja agitowana) - w tej postaci choroby dominuje występowanie stanów lękowych, pacjent odczuwa ciągły niepokój, napięcie, poczucie zagrożenia, pobudzenie ruchowe, zaburzenia snu. W depresji lękowej często dochodzi do prób samobójczych;
- depresja urojeniowa (depresja psychotyczna) - w tym przypadku dochodzi do silnie negatywnej oceny rzeczywistości, nabiera ona charakteru urojeniowego. Pacjent najczęściej odczuwa lęk, niepewność, poczucie zagrożenia, nieufność. W tej postaci depresji istnieje duże ryzyko samobójstwa a nawet tzw. samobójstwa rozszerzonego, dlatego niezbędna jest stała obserwacja i hospitalizacja pacjenta;
- depresja hipochondryczna (depresja bólowa) - pacjent szczególną uwagę koncentruje na stanie swojego zdrowia somatycznego, często skarży się na bóle;
- depresja anestetyczna (depresja depresjonalizacyjna) - w tym przypadku dominującą komponentą jest anhedonia, głębokie zubożenie, pogorszenie funkcji poznawczych, utrata zdolności do przeżywania pozytywnych jak i negatywnych emocji;
- depresja atypowa- u pacjentów występuje nadwrażliwość w relacjach międzyludzkich, silny apetyt, wzrost masy ciała, wzmożona senność;
- depresja lekooporna- rodzaj depresji, w której stosowanie w farmakoterapii kolejno dwóch leków z różnych grup nie poprawia stanu pacjenta;
- depresja sezonowa (SAD) - w tym przypadku występują nawracające epizody o łagodnym lub średnim nasileniu, dochodzi do nich zwłaszcza w sezonie jesienno-zimowym, przypuszcza się, że główną przyczyną SAD jest niedobór światła słonecznego, co powoduje spadek wytwarzania melaniny;
- depresja poporodowa- występuje u kobiet w ciągu kilku tygodni po porodzie, u pacjentek dominuje przekonanie o byciu złą matką, strach przed obowiązkami macierzyńskimi;
- depresja młodzieńcza- występuje w okresie pokwitania, towarzyszy jej najczęściej uczucie zmęczenia, agresja, drażliwość, obawa przed niepowodzeniem, trudności w szkole;
- depresja wywołana stosowaniem substancji psychoaktywnych- wiele substancji stosowanych w lecznictwie, alkohol i narkotyki mogą wywołać objawy depresji, najczęściej w okresie odstawiennym;
- depresja skrajnie zahamowana- niezwykle ciężka postać depresji, pacjent jest w tym przypadku skrajnie zahamowany psychicznie jak i ruchowo, czasami przerywane nagłymi chwilowymi epizodami pobudzenia;
- Zespół Cotarda- ciężka postać depresji w której chory ma skrajne urojenia nihilistyczne, jest przekonany o gniciu ciała, rozkładzie narządów wewnętrznych, byciu martwym.

4. Zakończenie

Depresja w dzisiejszych czasach stanowi najczęściej diagnozowane przez lekarzy zaburzenie psychiatryczne. Uwzględniając zróżnicowanie objawów i etiologii powstawania epizodu

depresyjnego trudno mówić o jednolitej jednostce klinicznej, powinno się ją raczej opisywać jako zespół chorób dających różne objawy i tym samym wymagających różnego leczenia. Dlatego niezwykle istotna jest prawidłowa diagnoza i klasyfikacja przez lekarza typu stanu depresyjnego w jakim znajduje się pacjent, gdyż jest to podstawą prawidłowego doboru leczenia a tym samym unormowania stanu zdrowia chorego.

5. Literatura:

- Andrews PW, Thomson JA (2009) The bright side of being blue: depression as an adaptation for analyzing complex problems. *Psychological Review* 116(3): 620-654.
- Bartczak M, Bokus B (2015) Cognitive representation (Metaphorical Conceptualizations) of past, future, joy, sadness and happiness in depressive and non-depressive subjects: cognitive distortions in depression at the level of emotion. *Journal of Psycholinguistic Research* 44(2): 159-185.
- Bilikiewicz A, Strzyżewski W (1992) *Psychiatria: podręcznik dla studentów medycyny*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich 323-381.
- Dura-Vila G, Littlewood R, Leavey G (2013) Depression and the medicalization of sadness: conceptualization and recommended help-seeking. *The Journal of Social Psychiatry* 59(2): 165-175.
- Fietta P, Fietta P, Delsante G et al. (2009) Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 63(5): 613-622.
- Gabbard GO (2005) *Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice: Fourth Edition*. American Psychiatric Publishing 195-224.
- Kendler KS, Kessler RC, Walters EE et al. (1995) Stressful life events, genetic liability and onset of an episode of major depression in women. *The American Journal of Psychiatry* 152(6): 833-842.
- Krawczyk P (2014) Depresja w praktyce lekarza POZ- diagnostyka i farmakoterapia. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 10(2): 174-189.
- Nettle D (2004) Evolutionary origins of depression: a review and reformulation. *Journal of Affective Disorders* 81(2): 91-102.
- Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J (2014) Depresja- czy faktycznie zróżnicowana farmakoterapia? *Via Medica* 11(3): 141-147.
- Pużyński S (2007) Choroba psychiczna- problemy z definicją oraz miejscem w diagnostyce i regulacjach prawnych. *Psychiatria Polska* 41(3): 299-308.
- Pużyński S, Wciórka J (2007) Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w IC-10. *Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*. Vesalius 107-116.
- Rodziński P, Rutkowski K, Sobański JA i in. (2015) Reduction of suicidal ideation in patients undergoing psychotherapy in the day hospital for the treatment of neurotic and behavioral disorders and neurotic symptoms reported by them before hospitalization. *Psychiatria Polska* 49: 847-864.
- Rybakowski S, Pużyński S, Wciórka J (2010) *Psychiatria*. Elsevier Urban & Partner tom 2: 305-375.
- Rybakowski J (2003) Perspektywy farmakoterapii depresji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 3: 5-19.
- Stahl SM, Pradko JF, Haight BR et al. (2004) Review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 6(4): 159-166.
- Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner S et al. (2004) Antidepressants and suicidal behavior in unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110(6): 452-458.

26. Farmakoterapia depresji

Pharmacotherapy of depression

Straszak Dominik⁽¹⁾, Drózd Monika⁽²⁾, Dymek Aleksandra⁽³⁾, Widelska Gabriela⁽⁴⁾,
Tabin Mateusz⁽⁵⁾, Matosiuk Dariusz⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁵⁾Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych
4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu
Opiekun naukowy: Dariusz Matosiuk

Dominik Straszak: dominik.straszak@gmail.com

Słowa klucze: depresja, zaburzenia afektywne, TLPD, RIMA, SSRI, SNRI

Streszczenie

Ze względu na zróżnicowanie etiopatogenezy oraz symptomów depresji niezwykle istotne jest odpowiednie zdiagnozowanie i dobór terapii tej choroby. Najczęściej w tym celu stosowane są: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), modulatory przekazywania synaptycznego w ośrodkowym układzie nerwowym, do których należą inhibitory transportera noradrenaliny i/lub serotoniny oraz innych neuroprzekazników, leki wpływające na receptory noradrenergiczne i/lub serotoninericzne, inhibitory monoaminooksydazy (RIMA), szereg farmaceutyków stabilizujących nastrój chorego, a także leki regulujące funkcjonowanie osi hormonalnych. Obecnie najpowszechniej w farmakoterapii depresji wykorzystywane są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) ze względu na dobry efekt terapeutyczny oraz co istotne niskie ryzyko działań niepożądanych. TLPD choć wykazują najwyższą skuteczność w terapii depresji są stosowane głównie w ciężkich przypadkach ze względu na brak selektywności w hamowaniu wychwyty neuroprzekazników z czego wynika ich zdecydowanie niekorzystny profil bezpieczeństwa.

1. Wstęp

Z depresją zmagają się w ciągu życia jeden na czterech Polaków. Przyczyną występowania tej choroby mogą być uwarunkowania genetyczne, zaburzenia hormonalne (najczęściej dotyczące osi: układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz podwzgórze-przysadka-tarczycy), trudne sytuacje w życiu prywatnym czy pracy, przyjmowanie niektórych leków (takich jak rezerpina, interferon), ciężka, przewlekła choroba somatyczna (np. cukrzyca, nowotwory, AIDS). Faktem jest iż wśród osób cierpiących na depresję obserwuje się istotne zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), dotyczą one zwłaszcza stężenia i prawidłowego funkcjonowania neuroprzekazników w synapsach nerwowych. U pacjentów cierpiących na depresję zazwyczaj obserwuje się zaburzenia w obrębie układu serotoninericznego i noradrenergicznego, często również dopaminergicznego. Celem farmakoterapii jest przywrócenie równowagi przekazywania w obrębie OUN i tym samym zniwelowanie towarzyszących objawów somatycznych (Czech i in. 2001).

2. Opis zagadnienia

Obecnie w terapii depresji stosuje się szereg leków o odmiennych mechanizmach działania w zależności od potrzeb i kondycji pacjenta. Pierwszymi lekami wprowadzonymi do terapii depresji są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Druga grupa to leki selektywnie hamujące wychwyt zwrotny neuroprzekazników: noradrenaliny i/lub serotoniny, leki wpływające na receptory noradrenergiczne i/lub serotoninericzne oraz dopaminergiczne, selektywne i odwracalne inhibitory

izoenzymu A monoaminoooksydazy, leki działające na osie hormonalne oraz leki stabilizujące nastrój (normotymiczne) (Duman 2002). W przypadku łagodnych stanów depresyjnych wykorzystuje się wyżej wspomniane farmaceutyki w monoterapii, natomiast w ciężkich postaciach choroby stosowane są zazwyczaj połączenia dwóch leków o różnym mechanizmie działania (Pełka-Wysiecka i Samochowiec 2014).

3. Przegląd literaturowy

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (*tricyclic antidepressants*, TLPD)

Należą do nich: amitryptylina, nortryptylina, klomipramina, imipramina, clomipramina, doksepina, dezypramina, dibenzepina oraz dotiepina. TLPD stanowią podstawę farmakoterapii depresji, są skuteczne u większości pacjentów, jednak ryzyko przedawkowania (3-5 krotne przekroczenie dawki maksymalnej stanowi dawkę toksyczną) oraz kłopotliwe lub nawet niebezpieczne dla życia pacjenta działania niepożądane (kardiotoksyczność, zaburzenia rytmu serca) ograniczają ich stosowanie do ciężkich przypadków depresji. Mechanizm działania TLPD opiera się na nieselektywnym hamowaniu wychwytu zwrotnego noradrenaliny, dopaminy i serotoniny, przez co zwiększony zostaje poziom tych neuroprzekazników w synapsach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (Nelson i in. 1999).

Amitryptylina

Jest jednym z najlepiej poznanych i najskuteczniejszych leków przeciwdepresyjnych. Wykazuje skuteczność zarówno w depresjach lekoopornych jak i przewlekłych epizodach nawet o dużym nasileniu, znajduje także zastosowanie w terapii bólu neuropatycznego czy bólach głowy. Amitryptylina blokuje transportery serotoniny i noradrenaliny, oprócz tego wpływa znacząco na receptory histaminowe, układ cholinergiczny, kanały jonowe. Brak wybiórczości odpowiada za występowanie u pacjentów działań niepożądanych o znacznym nasileniu. Najczęściej u chorych podczas terapii amitryptyliną obserwuje się suchość w obrębie jamy ustnej, zaparcia, nadmierną sedację, zatrzymanie moczu, zaburzenia widzenia, senność, zwiększenie masy ciała, spadki ciśnienia, zawroty głowy a nawet zaburzenia rytmu serca. U części pacjentów objawy te są na tyle uciążliwe i niebezpieczne że stosowanie amitryptyliny ograniczono do przypadków, w których leki pozostałych grup terapeutycznych nie dają oczekiwanego rezultatu (Krawczyk 2014).

Selektywne inhibitory transportera serotoniny i/lub noradrenaliny

1. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI)

Do grupy SSRI należą: fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina, citalopram, escitalopram oraz sertalina. Hamują wybiórczo aktywność transportera serotoniny. Selektywność w znacznym stopniu ogranicza występowanie działań niepożądanych takich jak dysfunkcje seksualne, niepokój, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. SSRI są często stosowane w łagodnych stanach depresyjnych oraz zespołach lękowych u pacjentów ze współistniejącymi chorobami somatycznymi, szczególnie u osób starszych oraz w przypadkach kiedy terapia TLPD wywołuje niebezpieczne objawy niepożądane. Co ważne SSRI wykazują dodatkowe aktywności, które mogą zostać wykorzystane w farmakoterapii (Massana 1998):

- fluoksetyna- pobudza receptor serotoninergicznych 5HT_{2C};
- fluwoksamina- stymuluje receptor sigma;
- paroksetyna- reguluje funkcje receptorów cholinergicznym i syntezę tlenu azotu;
- sertalina- hamuje wychwyt zwrotny dopaminy.

Citalopram

Jest lekiem o najwyższej selektywności w grupie SSRI, nie wykazuje aktywności poza układem serotoninergicznym. Citalopram blokuje transporter serotoniny tym samym podwyższa jej stężenie w szczelinie synaptycznej. Jest bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów, typowe działania niepożądane: nudności, bóle brzucha, poczucie pełności i biegunki pojawiają się niezwykle rzadko i ustępują zazwyczaj w przeciągu paru tygodni (Sindrup i in. 1992). Co istotne efekt działania

citalopramu pojawia się dopiero po pewnym czasie od rozpoczęcia leczenia i narasta w trakcie kuracji, ze względu na to w pierwszym etapie stosuje się większe dawki aby szybciej uzyskać efekt terapeutyczny. Lek ten ze względu na bardzo dobry profil bezpieczeństwa jest szczególnie wskazany dla osób starszych, cierpiących na inne schorzenia somatyczne. Poza depresją citalopram stosuje się również zaburzeniach lękowych, w celu ograniczenia uderzeń gorąca w okresie klimakterium, a także przedmiesiączkowych zaburzeniach dysforycznych (Landowski i Rybakowski 2000)

2. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (*selective norepinephrine reuptake inhibitors*, NRI)

Jedyny przedstawiciel tej grupy stosowany w farmakoterapii to reboksetyna. Podobnie jak SSRI są dobrze tolerowany przez pacjentów, rzadko wywołuje działania niepożądane. Reboksetyna jest skuteczna w depresji o łagodnym nasileniu, aktywizuje pacjentów z zahamowaniem, poprawia funkcje poznawcze (Andreoli i in. 2002).

3. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI)

SNRI wywierają działanie hamujące wychwyt zwrotny obu monoamin, zwiększając stężenie serotoniny i noradrenaliny w szczelinie synaptycznej. Przedstawicielami tej grupy leków są: wenlafaksyna, milnacipram oraz duloksetyna. SNRI wykazują pewne powinowactwo receptorów histaminowych, muskarynowych, noradrenergicznych, co z jednej strony może wpłynąć pozytywnie na terapię depresji, z drugiej jednak może być przyczyną występowania niekorzystnych działań ubocznych (Spina i Scordo 2002).

Wenlafaksyna

Wśród SNRI najczęściej w terapii stosuje się wenlafaksynę. Jej skuteczność jest porównywalnej do TPLD, jednocześnie znacznie rzadziej wywołuje efekty uboczne. W niskich dawkach działa prawie wyłącznie na układ serotoninerdyczny. Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas leczenia wenlafaksyną to: rozdrażnienie, bezsenność, nudności, wymioty, bóle głowy. Ze względu na aktywację układu adrenergicznego przy stosowaniu dużych dawek istnieje ryzyko hipertonii dlatego niezbędna jest ciągła kontrola wartości ciśnienia krwi podczas terapii. Leczenia wenlafaksyną nie można przerywać nagle, należy stopniowo zmniejszać przyjmowane przez pacjenta dawki. Nagłe odstawienie wywołuje szereg objawów somatycznych takich jak potliwość, bóle brzucha, parestezja, poczucie derealizacji (Gaynes 2007).

Leki przeciwdepresyjne wpływające na receptory noradrenergiczne oraz serotoninerdyczne (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI)

Trazodon-antagonista receptora serotoninerdycznego 5HT₂, równocześnie inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny, wykazuje znaczne działanie anksjolityczne, nasenne (Haria i in. 1994).

Gepiron- agonista receptorów serotoninerdycznych 5HT_{1A}.

Mianseryna- blokuje receptory noradrenergiczne α_2 , równocześnie jest antagonistą receptorów serotoninerdycznych 5HT₂.

Mirtazapina

Lek należy do grupy NaSSA (*noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*), blokuje autoreceptory noradrenergiczne α_2 występujące na powierzchni błony presynaptycznej, co powoduje wzrost stężenia noradrenaliny w szczelinie synaptycznej. Mirtazapina blokuje również receptory serotoninerdyczne 5HT₂ i 5HT₃. Lek ma siłę działania zbliżoną do TPLD jednocześnie posiada zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa. Mirtazapina zalecana jest w leczeniu tzw. „dużej depresji”, przy braku skuteczności w monoterapii często łączona jest z wenlafaksyną. Bardzo dużą zaletą mirtazapiny jest szybki efekt działania. Co istotne nie jest ona metabolizowana przez cytochromy z układu CYP450, dlatego niezwykle rzadko daje interakcje z innymi lekami. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym podczas terapii lekiem jest sedacja, co może być wykorzystane w leczeniu pacjentów z zaburzeniami snu (De Boer 1996).

Selektywne i odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy MAO-A (*reversible inhibitors of monoamine oxidase A, RIMA*)

Leki tej grupy blokują aktywność izoenzymu A monoaminoooksydazy hamując tym samym rozkład neuroprzekaźników (noradrenaliny, dopaminy, serotoniny) w synapsie. Efekt działania RIMA jest krótkotrwały i odwracalny. W terapii depresji najczęściej stosuje się moklobemid, brofarominę oraz toloksaton. Co istotne inhibitorów monoaminoooksydazy nie można stosować równocześnie z selektywnymi agonistami receptora serotoninowego (niebezpieczeństwo pojawienia się zespołu serotoninowego), a podczas leczenia należy także unikać potraw bogatych w tyraminę ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (Wouters i in. 1999).

Leki przeciwdepresyjne wpływające na inne neuroprzekaźniki

Bupropion- hamuje transporter dopaminy i noradrenaliny.

Maprotylina- jest antagonistą receptora H_1 , $5-HT_7$, $5-HT_2$, α_1 -adrenergicznego oraz inhibitorem wychwytu noradrenaliny.

Agomelatyna- to agonista receptorów melatoniny MT_1 i MT_2 , antagonist receptorów $5HT_{2c}$. Miejscem jej działania jest min. jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza. Agomelatyna reguluje rytm dobowy, dlatego wskazana jest dla pacjentów cierpiących z powodu bezsenności oraz przedwczesnego wybudzania się (Vetulani i Nalepa 2000).

Sulpiryd i amisulpiryd- selektywni antagoniści receptorów dopaminowych D_2/D_3 , w niskich dawkach stymulują układ dopaminergiczny.

Leki przeciwdepresyjne działające na osie hormonalne

Tianeptyna ma strukturę zbliżoną do TLPD. W przeciwieństwie do leków z grupy SSRI stymuluje wychwyt zwrotny serotoniny, jednocześnie reguluje działanie osi układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza (LPPN) odpowiedzialnej między innymi na wywoływanie stresu organizmu, działa również ochronnie na komórki hipokampa. Tianeptyna nie wpływa negatywnie na funkcje poznawcze, psychomotoryczne, masę ciała i układ krążenia. Lek wykazuje również niezwykle korzystny profil farmakokinetyczny, nie jest metabolizowany w obrębie cytochromów z grupy P450 oraz nie podlega efektowi pierwszego przejścia, ze względu na to jest szczególnie wskazany dla osób starszych, przyjmujących duże ilości leków a także u pacjentów z dysfunkcjami wątroby. Efekt działania tianeptyny jest porównywalny do siły SSRI, a niekiedy dorównuje TLPD. Wskazania do stosowania to depresja o niewielkim i umiarkowanym nasileniu. Działania niepożądane tianeptyny związane są z działaniem cholinolitycznym (sedacja, suchość w jamie ustnej), jednak objawy występują bardzo rzadko i mają niewielkie nasilenie. Wadą tianeptyny jest jej szybki metabolizm stąd konieczność stosowania trzech dawek w ciągu doby (Rybakowski 2003).

Inne leki stosowane pomocniczo w zaburzeniach depresyjnych

Leki stabilizujące nastrój (normotymiczne), są szczególnie przydatne w terapii depresji dwubiegunowej. Należą do nich sole litu, lamotrygina, kwas walproinowy, karbamazepina, okskarbazepina. Są stosowane razem z typowymi lekami przeciwdepresyjnymi, nie w monoterapii.

W depresjach dwubiegunowych oprócz leku przeciwdepresyjnego konieczne jest wdrożenie do terapii leku neuroleptycznego pierwszej generacji (flupentyksol, sulpiryd, amisulpiryd, perazylna) lub drugiej generacji (kwetiapina, olazapina, aripiprazol). W przypadku zaburzeń afektywnych wykorzystuje się ich działanie uspakajające (Evans i in. 2005).

Standardy farmakoterapii (Dudek 2013):

- depresja z zahamowaniem- bupropion, wenlafaksyna, sertalina, reboksetyna, milnacipran, moklobemid;
- depresja z natręctwami- klomipramina, SSRI (w szczególności sertalina, escitalopram, fluwoksamina), wenlafaksyna;
- depresja agitowana- mirtazapina, mianseryna, trazodon, amitryptylina, doksepina, klomipramina;
- depresja z bólem- duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina, milnacipran;
- depresja z zaburzeniami snu- agomelatyna, mianseryna, mirtazapina, trazodon, doksepina;

- depresja psychotyczna- w tym przypadku łączy się klasyczny lek antydepresyjny z lekiem przeciwpsychotycznym najczęściej fluoksaminę lub sertalinę z risperidonem lub olanzapiną.

Interakcje leków przeciwdepresyjnych (Palacz i in. 2015):

- leki metabolizowane przez izoenzym CYP1A2 (amitryptylina, imipramina, mirtazapina, klomipramina) + inhibitory CYP1A2 (np. ciprofloksacyna) = zatrzymanie metabolizmu leku przeciwdepresyjnego, ryzyko przedawkowania i wystąpienia działań niepożądanych;
- tianeptyna + kwas acetylosalicylowy = wypieranie tianeptyny z połączeń z albuminami, wzrost wolnej frakcji leku we krwi;
- leki metabolizowane przez izoenzym CYP2C19 (amitryptylina, citalopram, imipramina, escitalopram, moklobemid) + inhibitor CYP2C19 (omeprazol, fluoksetyna) = zatrzymanie metabolizmu leku przeciwdepresyjnego, ryzyko przedawkowania i wystąpienia działań niepożądanych;
- leki metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 (amitryptylina, imipramina, citalopram, escitalopram, mirtazapina, sertalina, reboksetyna) + inhibitor CYP3A4 (min. erytromycyna, flukonazol, fluoksetyna, doustne środki antykoncepcyjne) = zatrzymanie metabolizmu leku przeciwdepresyjnego, ryzyko przedawkowania i wystąpienia działań niepożądanych;
- leki metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 (amitryptylina, imipramina, citalopram, escitalopram, mirtazapina, sertalina, reboksetyna) + induktor CYP3A4 (min. barbiturany, fenytoina, deksametazon) = spadek efektywności działania leku przeciwdepresyjnego wywołanej zwiększonym metabolizmem;
- TLPD + benzodiazepiny = wzmożenie depresji ośrodkowego układu nerwowego;
- bupropion, TLPD, SSRI, RIMA + tramadol, sole litu, glikokortykosteroidy = ryzyko wystąpienia drgawek;
- RIMA + pochodne efedryny = ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego i zaburzeń rytmu serca;
- TLPD + hormony tarczycy, hydroksyzyna = wzrost ryzyka kardi toksyczności TLPD;
- TLPD + diuretyki pętlowe = ryzyko hipotonii;
- TLPD + nieselektywne I-MAO = ryzyko wzrostu ciśnienia krwi i zaburzeń rytmu serca;
- SSRI + diuretyki pętlowe = niebezpieczeństwo wystąpienia hiponatremii;
- SSRI + kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne = ryzyko krwawień, szczególnie w obrębie przewodu pokarmowego;
- TLPD, citalopram + ziele dziurawca (induktora izoenzymów CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4) = spadek skuteczności terapii lekiem ze względu na wzmożony metabolizm;
- żeń-szeń + RIMA = wzrost siły działania przeciwdepresyjnego;
- sok grejpfrutowy (inhibitor CYP1A2 i CYP3A4) = wzrost stężenia leku we krwi i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych;
- pokarmy zawierające duże ilości tyraminy + nieodwracalne I-MAO = ryzyko przełomu nadciśnieniowego;
- duże ryzyko zespołu serotoninowego gdy stosowana jest terapia skojarzona: SSRI + SSRI; SSRI + klomipramina; SSRI + SNRI; SNRI + klomipramina; SSRI/SNRI/TLPD + moklobemid; mirtazapina + fluoksamina; fluoksetyna/paroksetyna + trazodon.

4. Zakończenie

Depresja jest najczęściej diagnozowaną chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie istnieje duża ilość skutecznych i bezpiecznych leków o różnym profilu farmakologicznym i mechanizmie działania. Dlatego mimo iż stan depresyjny może przybierać różne nasilenie, postacie i częstotliwość istnieje możliwość dobrania odpowiednich leków tak, aby uzyskać korzystny efekt terapeutyczny przy dobrym profilu bezpieczeństwa dla pacjenta.

5. Literatura

- Andreoli V, Caillard V, Deo RS et al. (2002) Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22: 393-399.
- Czech B, Michaelis T, Watanabe T et al. (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 12320-12322.
- De Boer T (1996) The pharmacologic profile of mirtazapine. *Journal of Clinical Psychiatry* 57(4): 19-25.
- Dudek D (2013) Optymalizacja leczenia depresji. *Psychiatria po Dyplomie Medical Tribune* 10: 27-33.
- Duman RS (2002) Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *European Psychiatry* 17(3): 306-310.
- Evans DL, Charney DS, Lewis L et al. (2005) Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry* 54: 175-189.
- Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH et al. (2007) Major depression symptoms in primary care and psychiatric care settings: a cross-sectional analysis. *The Annals of Family Medicine* 5: 126-134.
- Haria M, Fitton A, McTavish D (1994) Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs & Aging* 4: 331-335.
- Krawczyk P (2014) Depresja w praktyce lekarza POZ- diagnostyka i farmakoterapia. *Pediatria i Medycyna Rodzinna* 10(2): 174-189.
- Landowski J, Rybakowski J (2000) Farmakologiczne i kliniczne właściwości citalopramu. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 4: 358-373.
- Massana J (1998) Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficiency and tolerability. *Journal of Clinical Psychiatry* 59(14): 8-10.
- Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG et al. (1999) Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *American Journal of Psychiatry* 156: 1024-1028.
- Palacz J, Milejski P, Hurkacz M i in. (2015) Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań farmakoterapii depresji. *Farmacja Współczesna* 8:1-12.
- Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J (2014) Depresja- czy faktycznie zróżnicowana farmakoterapia? *Psychiatria* 11(3): 141-147.
- Rybakowski J (2003) Perspektywy farmakoterapii depresji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 3: 5-19.
- Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A et al. (1992) The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 52: 547-552.
- Spina E, Scordo MG (2002) Clinically significant drug interactions with antidepressant drugs in the elderly. *Drug & Aging* 4: 299-320.
- Vetulani J, Nalepa L (2000) Antidepressants: past, present and future. *European Journal of Pharmacology* 405: 351-363.
- Wouters J, Moureau F, Evrard G et al. (1999) A reversible monoamine oxidase A inhibitor, befloxatone: structural approach of its mechanism of action. *Bioorganic & Medical Chemistry* 7: 1683-1693.

27. Zachowania zdrowotne dzieci w wieku szkolnym – badania wstępne

Health behaviors of school-age children - preliminary tests

Natalia Świątoniowska⁽¹⁾, Paulina Tylak⁽²⁾, Kathie Sarzyńska⁽²⁾, Anna Rozensztrauch⁽³⁾

⁽¹⁾Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego, Katedra Pielęgniarstwa Klinicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁽²⁾Studenckie Koło Naukowe Pielęgniarstwa Pediatricznego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁽³⁾Zakład Neonatologii, Katedra Pediatrii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Natalia Świątoniowska: natalia.swiat@o2.pl

Słowa kluczowe: aktywność fizyczna, sen, odżywianie, dzieci

Key words: physical activity, sleep, nutrition, children

Streszczenie

Nawyki żywieniowe jak i styl życia wpływają na rozwój już od najmłodszych lat. Istotną rolę w kształtowaniu zachowań prozdrowotnych mają nauczyciele, rówieśnicy oraz rodzina. Czynniki wpływającymi na zdrowie, rozwój psychiczny oraz fizyczny w okresie dorastania są: sen, aktywność fizyczna oraz prawidłowe nawyki żywieniowe przedstawione na piramidzie żywieniowej w 2016r. przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie

Celem badania była ocena zachowań zdrowotnych dzieci w wieku szkolnym.

Materiał i metody. Zbadano 100 dzieci (w tym 46 dziewczynek) w wieku od 10 do 13 lat. Badana grupa została zbadana za pomocą kwestionariusza własnego autorstwa, dotyczącego nawyków żywieniowych, podejmowanej aktywności fizycznej oraz czasu przeznaczonego na sen. Kryterium włączenia do badania stanowiła zgoda rodziców/opiekunów na przeprowadzenie badania oraz poprawnie wypełniony kwestionariusz.

U ponad połowy badanych odnotowano prawidłową masę ciała dla danego wieku (60%), u 22% nadwagę, a u 18% niedowagę. Diety specjalne (eliminacyjne, redukcyjna, inna) stosowało 10 dzieci (odpowiednio 2 vs. 4 vs. 4). 66% badanych dzieci spożywało 4-5 posiłków dziennie (66%), a ponad jedna trzecia badanych (36%) przyznała się do jedzenia poza domem. 80% dzieci przyznało, że podjada między posiłkami, a 84% codziennie jadło śniadanie. 46% badanych dzieci spożywało ostatni posiłek na 1-2 godziny przed snem. 48% badanych spało 9 godzin, a jedynie 6% przeznaczało na sen mniej niż zalecane 8 godzin. Połowa dzieci podejmowała aktywność fizyczną 3-4 razy w tygodniu. Badane dzieci w dni szkolne spędzały najczęściej 1-2 godziny poza domem (64%), natomiast w dni wolne nawet 3-4 godziny (62%). Najczęściej badani spacerowali lub biegali (odpowiednio 24% i 12%), natomiast najrzadziej podejmowaną aktywnością fizyczną był taniec oraz sztuki walki - 78% badanych nigdy nie uczestniczyło w takich zajęciach.

Badane dzieci charakteryzowały się w większości prawidłowym BMI. Konieczne jest wprowadzenie w szkołach programów promujących aktywność fizyczną wśród dzieci. Większość badanych dzieci prezentowała prawidłowe nawyki żywieniowe oraz spała zalecaną liczbę godzin.

Summary

Eating habits and lifestyle affect development from an early age of children life. Teachers, peers and family have an important role in shaping pro-health behaviors. Factors affecting health, psychological and physical development during adolescence are: sleep, physical activity and correct eating habits presented on the food pyramid in 2016. by the Food and Nutrition Institute in Warsaw.

The aim of the study was to assess the health behavior of school-age children.

100 children (including 46 girls) aged from 10 to 13 years were examined. The study group was examined using a questionnaire of its own, regarding eating habits, physical activity and time spent on sleep. The inclusion criteria was the consent of parents / guardians to conduct the study and a correctly completed questionnaire.

More than half of the respondents reported the correct body weight for a given age (60%), 22% overweight and 18% underweight. Special diets (elimination, reduction, other) were used by 10 children (2 vs. 4 vs. 4, respectively). 66% of the examined children consumed 4-5 meals a day (66%), and over one third of the respondents (36%) admitted to eating outside the home. 80% of children admitted to eating between meals, and 84% were eating breakfast every day. 46% of the examined children consumed the last meal 1-2 hours before bedtime. 48% of respondents slept 9 hours, and only 6% spent less than the recommended 8 hours on sleep. Half of the children took physical activity 3-4 times a week. The examined children spent most of the school days 1-2 hours away from home (64%), while on holiday days even 3-4 hours (62%). Most often the respondents walked or ran (24% and 12% respectively), while the least often undertaken physical activity was dance and martial arts - 78% of the respondents never participated in such activity.

The examined children were characterized mostly by normal BMI. It is necessary to introduce programs promoting physical activity among children in schools. Most of the examined children presented correct eating habits and slept on the recommended number of hours.

1. Wstęp

Nawyki żywieniowe jak i styl życia mają znaczący wpływ na rozwój człowieka już od najmłodszych lat. W ciągu dnia dzieci napotykać się na szereg czynników negatywnych (np. hałas w szkole, stres, siedzący tryb życia) jak i pozytywnych (np. aktywność fizyczna podczas zajęć wychowania fizycznego) mających bezpośredni wpływ na ich zdrowie. Istotną rolę w kształtowaniu zachowań prozdrowotnych wśród dzieci, odgrywa zarówno rodzina jak i środowisko szkolne (Zięba-Kołodziej 2012). Bez wątpienia czynnikiem, mającym wpływ na prawidłowy rozwój dzieci jest ilość godzin snu na dobę. Zalecany czas snu u dzieci uczęszczających do szkół podstawowych oraz ponadpodstawowych to ≥ 8 h. Zbyt krótki czas snu zaburza fizjologiczne procesy zachodzące w organizmie oraz ma negatywny wpływ na samopoczucie oraz kondycję fizyczną dziecka. W efekcie przekłada się to na zmniejszenie wydajności organizmu, gorsze samopoczucie oraz ograniczanie możliwości samorozwoju np. może dojść do zahamowania lub spowolnienia procesu wzrostu u dzieci. Może być również przyczyną problemów zdrowotnych np. otyłości, która w połączeniu z małą aktywnością fizyczną lub jej brakiem prowadzić może do rozwoju cukrzycy typu 2. Istnieje zależność pomiędzy zbyt krótkim czasem snu a ograniczeniem aktywności fizycznej. Przyczyny tego zjawiska upatruje się w odczuwanym zmęczeniu (Stalmach i in. 2016). Kolejnym czynnikiem mającym wpływ na rozwój dzieci jest aktywność fizyczna. Ograniczenie wysiłku fizycznego może sprzyjać rozwojowi otyłości, a także chorób układu ruchu. Predyspozycję do otyłości rodzice mogą przekazać dziecku genetycznie. Do czynników modyfikacyjnym należą czynniki środowiskowe; takie jak aktywność fizyczna, nawyki żywieniowe, a także świadomość dzieci w zakresie prawidłowych nawyków żywieniowych oraz uczestnictwo w aktywnościach fizycznych. Z tego względu ważne jest, aby dzieci uczęszczały na zajęcia wychowania fizycznego w szkole, ponieważ w ten sposób zwiększają swoją aktywność fizyczną oraz budują więzi społeczne. Należy również wprowadzać w szkołach edukację zdrowotną zwiększającą świadomość dzieci z zakresu prowadzenia zdrowego stylu życia. (Stankiewicz M. i in. 2010). Nawyki żywieniowe kształtowane przez rodziców są ważnym elementem codziennego życia oraz rozwoju. Sposób odżywiania powinien opierać się na aktualnej piramidzie żywieniowej opublikowanej w 2016r. przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie. Uwzględnia ona konieczność spożywania 5 posiłków dziennie w regularnych odstępach czasu, istotę spożywania warzyw i owoców oraz zastąpienie słodczy owocami lub orzechami, które mają więcej wartości odżywczych. Opisuje ona również stosunek spożycia produktów zbożowych, mięsa, tłuszczu oraz soli. Istotną rolę przypisuje także aktywności fizycznej oraz spożyciu wody (ok. 2l dziennie) (Miroslaw Jarosz i in. 2016). Autorzy pracy podjęli próbę oceny zachowań zdrowotnych dzieci w wieku szkolnym.

2. Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 100 dzieci (54 chłopców i 46 dziewczynek) w wieku od 10 do 13 lat. Badania przeprowadzono za pomocą kwestionariusza własnego autorstwa, której pytania

dotyczyły nawyków żywieniowych, podejmowanej aktywności fizycznej oraz snu respondentów. Badania zostały przeprowadzone wśród uczniów szkół podstawowych oraz gimnazjalnych, na terenie Dolnego Śląska. Kryterium włączenia do badania stanowiła zgoda rodziców/opiekunów na przeprowadzenie badania oraz poprawnie wypełniony kwestionariusz. Kwestionariusz ankiety składał się z 3 części. W pierwszej części zapytano ankietowanych o dane socjodemograficzne. Druga część odnosiła się do nawyków żywieniowych. Poruszane kwestie dotyczyły liczby i rodzaju spożywanych posiłków, rodzaju stosowanej diety specjalnej, codziennych śniadań, zawartości poszczególnych produktów w posiłkach, jadańca poza domem oraz ostatniego posiłku przed snem. W części trzeciej zapytano badanych o liczbę godzin snu w ciągu doby oraz rodzaj i częstotliwość uprawianej aktywności fizycznej. Zebrane dane poddano analizie statystycznej. Obliczono liczbę i procent wystąpienia każdej z wartości. Porównanie wartości zmiennych jakościowych w grupach wykonano za pomocą testu chi-kwadrat. W analizie przyjęto poziom istotności 0,05. Wszystkie wartości $p < 0,05$ interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach.

3. Wyniki

Badaniem objęto 100 dzieci w wieku $11,5 \pm 1,01$ lat. Większość badanych dzieci mieszkała w mieście (90%). U ponad połowy badanych (60%) odnotowano prawidłową masę ciała dla danego wieku. Nadwagę zauważono u 22% dzieci, natomiast niedowagę u 18%. Spośród ankietowanych najmniejszą grupę stanowiły osoby przyjmujące na stałe leki (4%). Dzieci najczęściej chorowały na alergię (24%). Rozkład procentowy poszczególnych zmiennych socjodemograficznych i klinicznych przedstawiono w tabeli 1. Diety specjalne (eliminacyjne, redukcynna, inna) stosowało 10 dzieci (odpowiednio 2 vs. 4 vs. 4). Zadawalający jest fakt, iż większość badanych (66%) spożywała 4-5 posiłków dziennie. Ponad jedna trzecia badanych (36%) przyznała się do jedzenia poza domem. Nawyki żywieniowe dzieci przedstawia tabela 3. 80% dzieci przyznało, że podjada między posiłkami, a 84% codziennie jadło śniadanie. 46% badanych dzieci spożywało ostatni posiłek na 1-2 godziny przed snem, a 34% na 3-4 godziny przed zaśnięciem. Biorąc pod uwagę ilość ulubionych posiłków w tygodniu, najwięcej dzieci spożywało jeden ulubiony posiłek (34%), następnie trzy (28%) i dwa posiłki (22%).

Tab. 2. Charakterystyka socjodemograficzna i kliniczna badanych dzieci

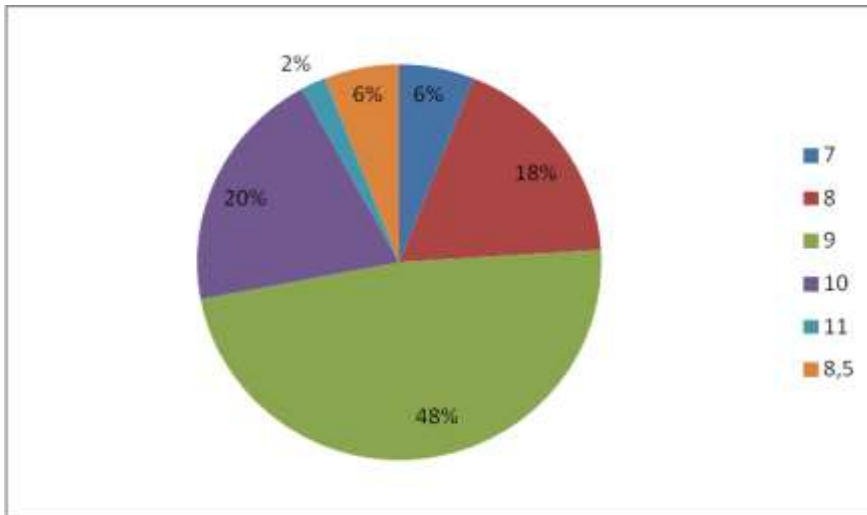
Zmienna	Dziewczęta N=46	Chłopcy N=54	Ogółem N=100
Miejsce zamieszkania:			
Wieś	4	6	10
Miasto	42	48	90
BMI (stosownie do wieku):			
Niedowaga	16	2	18
Wartość prawidłowa	26	34	60
Nadwaga	6	16	22
Przyjmowanie leków na stałe:			
Tak	4	0	4
Nie	42	54	96
Choroba:			
Brak	30	34	64
Bezdech senny	2	0	2
Alergia	6	18	24
Nadciśnienie tętnicze	0	2	2
Astma	2	0	2
Choroby układu ruchu	6	0	6

Zmienna	Dziewczęta N=46	Chłopcy N=54	Ogółem N=100
Rodzaj diety			
Bezglutenowa	0	0	0
Eliminacyjna	0	2	2
Redukcyjna	2	2	4
Inna	4	0	4
Posiłki poza domem:			
Tak	16	20	36
Nie	30	34	64
Ilość posiłków dziennie:			
1-2	0	0	0
2-3	14	12	26
4-5	28	38	66
Powyżej 5	4	4	8
Podjadanie między posiłkami:			
Tak	38	42	80
Nie	8	12	20
Codziennie śniadanie:			
Tak	38	48	86
Nie	8	8	16
Ostatni posiłek przed snem:			
1-2 godziny	26	36	62
3-4 godziny	18	18	36
7 godzin	2	0	2
Ilość ulubionych posiłków w tygodniu:			
1	14	20	34
2	14	8	22
3	10	18	28
4 i więcej	8	8	16

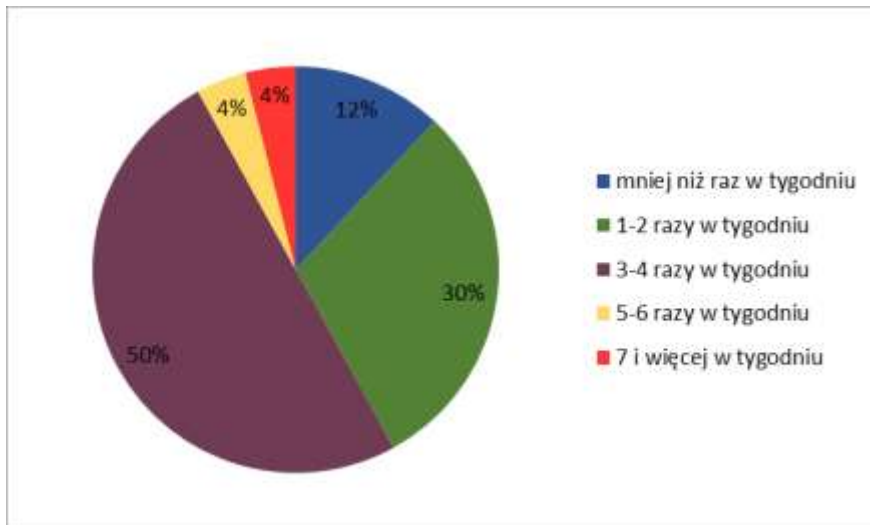
Spośród badanej grupy dzieci w wieku szkolnym prawie połowa (48%) spała 9 godzin. 20% dzieci przeznaczało na sen 10 godzin, a 18% 8 godzin. Jedyne 6% badanych dzieci przeznaczało na sen mniej niż zalecane 8 godzin. Rozkład procentowy przedstawiono na rys. 1

Cała badana grupa brała udział w zajęciach wychowania fizycznego. Połowa dzieci podejmowała aktywność fizyczną 3-4 razy w tygodniu. 30% dzieci wykazywało aktywność 1-2 razy w tygodniu, natomiast mniej niż raz w tygodniu wskazało 12% ankietowanych. Rozkład procentowy zobrazowano na rys. 2.

Badane dzieci w dni szkolne spędzały najczęściej 1-2 godziny poza domem (64%), natomiast w dni wolne nawet 3-4 godziny (62%). Najczęściej badani spacerowali lub biegali (odpowiednio 24% i 12%). Najrzadziej podejmowaną aktywnością fizyczną był taniec oraz sztuki walki - 78% badanych nigdy nie uczestniczyło w takich zajęciach. 14 % ankietowanych odpowiedziało, że uprawia inne aktywności fizyczne niż te wymienione powyżej, natomiast 84% nie wykonuje innych niż wyżej wymienione aktywności fizyczne. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 2.



Rys. 1. Ilość godzin snu



Rys. 2. Aktywność fizyczna dzieci

Tab. 2. Częstość wykonywanych czynności przez badane dzieci

Zmienna	Rzadziej niż raz w tygodniu	1-2 razy w tygodniu	3-4 razy w tygodniu	5-6 razy w tygodniu	Codziennie	Wcale
Bieganie	24%	20%	20%	2%	12%	22%
Spacer	8%	32%	18%	8%	24%	10%
Jazda na rowerze	26%	30%	18%	4%	8%	14%
Jazda na deskorolce	22%	28%	16%	8%	0%	26%

Zmienna	Rzadziej niż raz w tygodniu	1-2 razy w tygodniu	3-4 razy w tygodniu	5-6 razy w tygodniu	Codziennie	Wcale
Pływanie	30%	10%	0%	0%	0%	60%
Taniec	14%	6%	2%	0%	0%	78%
Sztuki walki	10%	6%	2%	2%	2%	78%
Prace domowe	14%	48%	18%	8%	8%	4%
Gry zespołowe	12%	36%	26%	6%	4%	16%
Zmienna	Tak			Nie		
Inne	14%			86%		

4. Dyskusja

Umiarkowana aktywność fizyczna jest niezbędna do zachowania zdrowia dziecka. Powinna być prowadzona codziennie gdyż stymuluje jego prawidłowe wzrastanie, motorykę oraz pomaga kształtować prawidłowe nawyki. Dodatkowo aktywność fizyczna przyczynia się do stymulowania rozwoju somatycznego (poprzez rozwój mięśni), psycho-emocjonalnego (poprawa funkcji intelektualnych, lepsze radzenie sobie ze stresem i zmęczeniem) oraz społecznego (tworzenie więzi z innymi ludźmi). Według WHO zalecana umiarkowana aktywność fizyczna dla młodzieży w wieku szkolnym powinna być wykonywana codziennie przynajmniej przez czas minimum 60 minut. Czas ten rozumie się jako sumę czasu przeznaczoną na wykonanie wszystkich aktywności ruchowych podejmowanych w ciągu dnia. Jak twierdzi Mazur (Mazur 2013) w okresie dojrzewania słabnie spontaniczna chęć do podejmowania aktywności fizycznej, dlatego dzieci w tym okresie stają się wyraźnie mniej aktywne ruchowo, rzadziej biorą udział w grupowych oraz indywidualnych zajęciach ruchowych. Niechęć ta przejawia się też w unikaniu uczestnictwa w zajęciach wychowania fizycznego. Z tego powodu należy podejmować działania mające na celu zachęcenie tej grupy dzieci do podejmowania codziennej aktywności fizycznej. Zachęcenie to powinno być prowadzone zarówno przez szkołę, ale również przez członków rodziny. Czynnikiem, który również mógłby zachęcić dzieci do podejmowania aktywności fizycznej jest wspólne podejmowanie aktywności fizycznej wraz z rodziną. W literaturze można znaleźć pozytywny związek pomiędzy liczbą członków rodziny zaangażowanych w prowadzenie aktywności fizycznej a poziomem aktywności wśród młodzieży. Aktywność ruchowa rodziny skutecznie zachęca dziecko do podejmowania wysiłku fizycznego a ponadto sprzyja kształtowaniu prawidłowych postaw zdrowotnych. Analiza badań wskazuje, że jedynie 4% dzieci podejmuje rekomendowaną aktywność fizyczną 7 i więcej razy w tygodniu. Najwięcej dzieci tj. 50% podejmuje aktywność fizyczną 3-4 razy w tygodniu, a aż 30% 2-3 razy w tygodniu. Z badań prowadzonych w latach 2002-2010 w 30 krajach Europy oraz Kanadzie i w USA przez Kalman i in. na grupie młodzieży w wieku 11-15 lat wynika, że z powodu niedostatecznej aktywności fizycznej zdrowie 77% chłopców i 86% dziewcząt jest zagrożone z powodu prowadzenia niedostatecznej aktywności fizycznej (Mazur 2015).

Ilość spożywanego w ciągu dnia posiłków o odpowiedniej wartości odżywczej jest szczególnie ważne w okresie dojrzewania oraz pozwala wykształcić prawidłowe zachowanie żywieniowe w życiu dorosłym. W badaniach własnych wykazano, że aż 84% dzieci spożywa śniadanie. Ponadto większość dzieci (66%) jadła 4-5 posiłków dziennie, żadne dziecko je tylko 2 posiłki dziennie. Analiza ta jest sprzeczna z badaniami Wanat i wsp. z 2011 roku, gdzie wykazano, iż procent dzieci, które zjadały codziennie poranny posiłek wynosiła zaledwie 40%. Natomiast większość badanych spożywała 5-3 posiłków dziennie a tylko 10% spożywało 2 główne posiłki. Rekomendowana częstość spożywania posiłków w ciągu dnia wynosi 4-5. Dostępność żywności w domu, dieta rodzicielska i rodzinne nawyki żywieniowe wydają się odgrywać ważną rolę w jakości

diety dzieci. Interwencje ukierunkowane na edukację rodzinną na temat zdrowych nawyków żywieniowych w domu mogą mieć pozytywny wpływ na dietę dzieci i ich ogólny stan zdrowia.

Jak wykazała analiza badań własnych, tylko 60% dzieci posiadało prawidłowe BMI (body mass index). U 18% respondentów cechowało się niskim BMI, a pozostałe 22% miało wysokie BMI. Badanie prowadzone przez Roszko-Kirpsza i wsp. na grupie losowo wybranych dzieci z przedziału 1-14 lat z 2011 roku również potwierdza że 63,3% badanych dzieci posiadało prawidłową masę ciała (Roszko-Kirpsz i in. 2011). Jednakże aż 24,2% dzieci cechowało się niedoborem masy ciała a jedynie 12,5% miało nadwagę. W badaniach Santiago-Torres i wsp. z 2014 roku na grupie dzieci zamieszkujących Hiszpanie w przedziale wiekowym 10-14 lat wykazało, że 47% dzieci miało prawidłową masę ciała, 25% miało nadwagę, a 28% było otyłych (Santiago-Torres i in. 2014). Powodów złych nawyków żywieniowych u dzieci należy szukać w postawie rodziców. Przyczyną mogą być zarówno deficyt wiedzy, niedostateczna ilość czasu spędzona z dzieckiem, złe warunki socjoekonomiczne czy utrwalanie nieprawidłowych nawyków zdrowotnych u dzieci. Brown i wsp. udowodnili, że dzieci matek, które pracowały w niepełnym wymiarze godzin, oglądały mniej telewizji i miały mniejsze ryzyko nadwagi niż dzieci matek, które nie były zatrudnione lub pracowały w pełnym wymiarze godzin (Brown i in. 2014). Ponadto w badaniach Ziol-Guest i wsp. z 2013 roku wykazano, że dzieci matek które pracowały w tygodniu 39 godzin częściej miały podwyższony wskaźnik BMI w porównaniu do dzieci, których matki pracowały w tygodniu 20 godzin (Ziol-Guest i in. z 2013).

Odpowiednia ilość snu jest kluczowa dla nauki oraz kształtowania pamięci, niewątpliwie wpływa również na lepsze wyniki w nauce. Badania pokazują, że zbyt małą ilość snu i wczesne przebudzenia poważnie wpływają na zdolność uczenia się, wyniki w szkole i funkcjonowanie neurobehawioralne (Dewald i in. 2010). Dzieci w okresie dojrzewania potrzebują większą ilość snu niż dorośli. Uważa się, że w wieku 10 lat liczba godzin snu w ciągu doby powinna wynosić 10 godzin (Cappuccio i in. 2008). W przeprowadzonych badaniach wykazano, iż tylko 22% zadeklarowało, że śpi 10 lub 11 godzin. Najwięcej dzieci śpi 9 godzin (48%) a pozostałe 30% śpi 8-7 godzin. W badaniach przeprowadzonych przez Cappuccio i in. w 2008 roku udowodniono, iż dzieci które śpią mniej niż 10 godzin na dobę cechują się wyższym wskaźnikiem BMI w porównaniu z grupą która śpi 10 i więcej godzin w ciągu doby (Cappuccio i in. 2008).

5. Wnioski

- 5.1 Aktywność fizyczna prowadzona w sposób systematyczny zapewnia prawidłowy rozwój dziecka pod względem somatycznym, psycho-emocjonalnych oraz społecznym.
- 5.2 Konieczne jest wprowadzenie w szkołach programów promujących aktywność fizyczną oraz edukacji rodziców na temat korzyści płynących dla dziecka z systematycznego prowadzenia aktywności ruchowej.
- 5.3 Większość badanych dzieci prezentowała prawidłowe nawyki żywieniowe oraz spała zalecaną liczbę godzin.

6. Literatura

- Brown JE, Broom DH, Nicholson JM et al. (2010) Do working mothers raise couch potato kids? Maternal employment and children's lifestyle behaviours and weight in early childhood. *Social Science & Medicine*. 70(11):1816–1824.
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB et al. (2008) Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 31(5):619-626.
- Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ et al. (2010) The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: a meta-analytic review. *Sleep medicine reviews*. 14(3):179-189.
- Jarosz M i in. (2016) Piramida zdrowego żywienia i aktywności fizycznej [cyt. 12.11.2018r. g. 14.30]. Dostępny na URL: <http://www.izz.waw.pl/pl/zasady-prawidowego-zywienia>

- Mazur J (2013) Aktywność fizyczna młodzieży szkolnej w wieku 9-17 lat, aktualne wskaźniki, tendencje ich zmian oraz wybrane zewnętrzne i wewnętrzne uwarunkowania. Instytut Matki i Dziecka, projekt realizowany na zlecenie Ministerstwa Sportu i Turystyki, Warszawa.
- Mazur J (Ed.). (2015) Zdrowie i zachowania zdrowotne młodzieży szkolnej w Polsce: na tle wybranych uwarunkowań socjodemograficznych. Raport z badań HBSC 2014. Instytut Matki i Dziecka.
- Rosko-Kirpsza I, Olejnik BJ, Zalewska M i in. (2011) Wybrane nawyki żywieniowe a stan odżywienia dzieci i młodzieży regionu Podlasia. *Probl. Hig. Epidemiol.* 92(4):799-805.
- Santiago-Torres M, Adams AK, Carrel AL et al. (2014) Home food availability, parental dietary intake, and familial eating habits influence the diet quality of urban Hispanic children. *Childhood obesity.* 10(5):408-415.
- Stalmach M, Jodkowska M, Radiukiewicz K i in. (2016) Czas trwania snu u uczniów i jego związek z podejmowanymi zachowaniami zdrowotnymi. *Hygeia Public Health.* 51(2):179-186.
- Stankiewicz M. i in. (2010) Występowanie nadwagi i otyłości oraz wiedza i zachowania zdrowotne dzieci i młodzieży małych miast i wsi - wyniki badania Polskiego Projektu 400 Miast. *Endokryinol. Otył. Zab. Przem. Mat.* 6(2):59-66.
- Wanat G, Grochowska-Niedworok E, Kardas, M i in. (2011) Nieprawidłowe nawyki żywieniowe i związane z nimi zagrożenie dla zdrowia wśród młodzieży gimnazjalnej. *Hygeia Public Health.* 46(3):381-384
- Zięba-Kołodziej B. (2012) Na marginesie zdrowia - czyli o zachowaniach zdrowotnych młodzieży szkół ponadgimnazjalnych. *Nowiny Lekarskie.* 81(4):330-336.
- Ziol-Guest KM, Dunifon RE, Kalil A. (2013) Parental employment and children's body weight: Mothers, others, and mechanisms. *Social Science & Medicine.* 95:52-59.

28. Wpływ lęku i depresji na poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych pacjentów z cukrzycą typu 2

The impact of anxiety and depression on the level of adherence of patients with diabetes

Natalia Świątoniowska⁽¹⁾, Ewelina Bartosiak⁽²⁾

⁽¹⁾ Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁽²⁾ Studenckie Koło Naukowe Pielęgniarstwa Internistycznego,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Natalia Świątoniowska: natalia.swiat@o2.pl

Streszczenie

Adherence w diabetologii definiowane jest jako aktywny, dobrowolny udział chorego w leczeniu cukrzycy poprzez wypełnianie wspólnie określonych zaleceń terapeutycznych. W procesie leczenia odpowiedzialność za rezultaty ponosi pacjent oraz sprawujący nad nim opiekę personel medyczny. Pacjent powinien mieć świadomość, że nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych prowadzi do wczesnych i późnych powikłań cukrzycy. Na poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych ma wpływ kilka czynników, w tym stan psychiczny pacjenta. Wśród najczęstszych problemów psychologicznych pacjentów z cukrzycą literatura wymienia depresję oraz lęk. Według badań aż 1/3 chorych na cukrzycę ma psychologiczne lub społeczne problemy, które upośledzają ich zdolność do samokontroli i aktywnego udziału w procesie leczenia. Pacjenci ci rzadziej przestrzegają zaleceń lekarskich, gorsze jest u nich wyrównanie metaboliczne oraz rozwija się więcej powikłań. Dlatego też WHO podkreśla znaczenie poszukiwania nowych, skutecznych metod poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

1. Wstęp

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą przebiegającą z pierwotnymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i wtórnie białkowo-tłuszczowej. W ostatnich latach zachorowalność na cukrzycę znacznie wzrosła, z danych opublikowanych przez WHO w roku 2014 wynika, że na świecie żyło 422 mln osób dorosłych z cukrzycą, 34 lata wcześniej liczba ta wynosiła 108 mln osób. Prognozy Światowej Organizacji zdrowia szacują, że cukrzyca do 2030 r. będzie 7. z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. W Europie na cukrzycę choruje 64 mln osób dorosłych- 33 mln kobiet i 31 mln mężczyzn. Aż 23,5 miliona osób w wieku od 20 do 79 lat nie jest świadoma swojej choroby. W Polsce na cukrzycę cierpi 8% populacji, co wynosi 2,7 mln osób wg badań z 2013 roku. W ciągu następnych 20 lat zachorowalność na cukrzycę ma zwiększyć się o 80%. Na zaistniałe zjawisko ma wpływ wiele czynników, m.in.: niewystarczająca prewencja, starzenie się społeczeństwa a także nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych (WHO).

Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych prowadzi do wczesnych i późnych powikłań cukrzycy. Do powikłań późnych, związanych z długoterminowym niewyrównaniem metabolicznym cukrzycy, zaliczamy: retinopatię, nefropatię, angiopatię, neuropatię oraz zespół stopy cukrzycowej (ZSC). W temacie profilaktyki, leczenia i skutków cukrzycy zagadnienia związane z zaburzeniami emocjonalnymi pacjentów są rzadko poruszane. Do najczęstszych problemów psychicznych pacjentów z cukrzycą należą lęk i depresja. Depresja należy do grupy poważnych zaburzeń psychicznych, choruje na nią 350 milionów osób na całym świecie, w tym 1,5 miliona Polaków. Do jej objawów zaliczamy obniżenie nastroju, znaczne zmniejszenie energii i aktywności życiowej, co w większości przypadków uniemożliwia codzienne, prawidłowe funkcjonowanie. Lęk nie należy do typowych objawów depresji, ale bardzo często towarzyszy temu zaburzeniu. Depresja wiąże się z pogorszeniem jakości życia, wzrostem zachorowalności i śmiertelności. Na całym świecie podkreśla się fundamentalne znaczenie zaangażowania pacjenta w leczenie, ale pojawiająca się

depresja i zaburzenia lękowe, które mogą znacznie osłabić świadome uczestnictwo w procesie terapeutycznym są traktowane drugorzędnie (Osińska i in. 2017).

2. Adherence i compliance w cukrzycy – definicja, epidemiologia, znaczenie

Adherence to stopień, w jakim chory wypełnia zalecenia terapeutyczne. *Adherence* w diabetologii definiowane jest jako aktywny, dobrowolny udział chorego w terapii cukrzycy poprzez wypełnianie wspólnie określonych zaleceń personelu, a odpowiedzialność za rezultaty ponosi pacjent i personel. Natomiast *compliance* jest to stopień, w jakim postępowanie pacjenta zbiega się z zaleconymi poradami zdrowotnymi. WHO uważa, że termin ten zarezerwowany jest wyłącznie dla wypełniania zaleceń farmakologicznych (WHO).

Odstępstwa w wypełnianiu zaleceń dotyczą kilku aspektów, m.in. diety, wysiłku fizycznego, stylu życia, stosowanych używek, leków i innych niezaleconych środków. Literatura opisuje różne formy *non-adherence*. Biorąc pod uwagę świadomość pacjenta, można wyróżnić świadome lub nieświadome nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Nieświadome *non-adherence* to przede wszystkim pomijanie przez pacjenta pojedynczych dawek leków. Pacjent świadomie nie przestrzega zaleceń terapeutycznych podczas, gdy podejmuje decyzję o przerwaniu leczenia. Część pacjentów w ogóle nie realizuje recept, co stanowi przykład *primary non-adherence*. Ponadto pacjenci nie wykupują nowych leków, opóźniają ich przyjmowanie, pomijają dawki, aż w końcu całkowicie odstawiają leki. Postępowanie pacjenta po wyjściu z gabinetu lekarskiego może być różnorakie. Badania wykazały, że aż 6-44% pacjentów nigdy nie wykupuje zaleconych leków (Leporini et al. 2014). Często praktykowane jest omijanie dawek leków, zmiana pory zażywania leku, samodzielna korekta dawek, przyjmowanie leków bez recepty bez skonsultowania z lekarzem (Leporini et al. 2014).

Non-adherence jest zjawiskiem dość popularnym. Połowa pacjentów chorych przewlekle i aż co trzeci pacjent z cukrzycą typu 2 przerywa leczenie po upływie roku od jego rozpoczęcia. Biorąc pod uwagę realizację recept, 20-30% leków nigdy nie zostaje wykupionych, a 40% pacjentów nie wykupuje następnej recepty. Poza tym pacjenci wykupują leki, których później nie stosują. Dlatego też nie można mieć pewności, czy leki wykupione są przez pacjenta regularnie przyjmowane (Gaciong i Kardas 2015).

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych jest szczególnie trudne dla osób starszych. 10% chorych w starszym wieku leczonych w szpitalu, 25% pensjonariuszy domów opieki i 20% chorych leczonych ambulatoryjnie doświadczyło niepożądanych działań przyjmowanych leków (Leporini et al. 2014). Badania prowadzone w Niemczech dowiodły, że 33% chorych przewlekle wykazuje średni stopień *adherence*, a 25% w pełni wypełnia zalecenia terapeutyczne. Te same badania wykazały, że do zaleceń terapeutycznych rzadziej stosowały się osoby młodsze, z wyższym statusem socjoekonomicznym oraz którym przepisano leki na krótki okres czasu w porównaniu do osób starszych chorych przewlekle (Glombiewski 2012). Aż 33-69% hospitalizacji w Stanach Zjednoczonych spowodowanych jest nieprzestrzeganiem zaleceń terapeutycznych. Takie zachowanie generuje koszty rzędu od 100 do 300 mld \$ rocznie. Może to być spowodowane wysokim odsetkiem osób mających problemy z przyjmowaniem leków (75%) (Benjamin 2010). W Polsce problem nieprzestrzegania zaleceń jest poważny. Wyniki badań CODE-2 potwierdziły 20% *adherence* wśród cukrzyków przyjmujących statyny, leki hipoglikemizujące oraz hipotensyjne przez 1/5 roku (Broncel i in. 2015). 31% chorych przewlekle przyjęła tylko część opakowania leków, a 25% przyjęła część wszystkich przepisanych leków (Kawalec 2006).

3. Problemy psychologiczne w cukrzycy

Stan psychiczny osób z cukrzycą zależy przede wszystkim od jego wieku oraz ogólnego stanu zdrowia (tab. 1). Wśród najczęstszych problemów psychologicznych pacjentów z cukrzycą literatura wymienia depresję oraz lęk.

Tab. 1. Problemy psychologiczne w cukrzycy (Sieradzki 2010)

Grupa chorych z cukrzycą	Szczególne problemy psychologiczne
dzieci i młodzież w chwili rozpoznania cukrzycy	zaburzenia przystosowania: izolacja społeczna, lęk, depresja
młodzi chorzy z powtarzającymi się epizodami hipoglikemii	upośledzenie czynności poznawczych, werbalizacji wrażeń
dorośli z dłuższą trwającą chorobą, zwłaszcza często hospitalizowani	depresja
chorzy z zaawansowanymi powikłaniami (makroangiopatia, stopa cukrzycowa, retinopatia proliferacyjna)	depresja, pogorszenie jakości życia, zaburzenia psychomotoryczne
długotrwała hiperglikemia u dorosłych	zaburzenia psychomotoryczne, uwagi, uczenia się, zapamiętywania

4. Lęk i depresja u chorych z cukrzycą

Z punktu widzenia epidemiologii depresję i cukrzycę wywołują podobne czynniki środowiskowe - trudne doświadczenia z dzieciństwa, deprivacja społeczno-ekonomiczna, zmniejszona aktywność fizyczna. Większość zależności między depresją a cukrzycą jest już znana. Pozostała część podlega dalszym wnikliwym badaniom. Dane statystyczne pokazują, że 3 na 10 osób chorych na cukrzycę wykazuje różne objawy depresji a u nawet 10% wszystkich pacjentów występuje pełnoobjawowa depresja. Również analiza wyników międzynarodowego badania prowadzonego w Kolumbi od 9 lat (International Diabetes Management Practices Survey, IDMPs) wykazała że u 9,9 tys. pacjentów z cukrzycą z 21 krajów świata, objawy depresji, od łagodnych do ciężkich, sięgają ok. 31% osób chorych na cukrzycę typu 1 oraz 29% pacjentów z cukrzycą typu 2 (Chan et al. 2009).

Zależność między cukrzycą a depresją jest dwukierunkowa. Obecność depresji zwiększa prawie 2 krotnie ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 w przyszłości, z drugiej strony u diabetyków depresja rozwija się wielokrotnie częściej. Objawy depresyjne utrudniają prawidłowe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, sprawiają większe trudności w kontroli glikemii, przyjmowaniu leków, przestrzeganiu zaleceń dietetycznych czy zmianie stylu życia. W 2015 roku przeprowadzono międzynarodowe badanie na ok 3 tys. pacjentów chorujących na cukrzycę typ 2. Analiza badania prowadzonego na pacjentach z 15 krajów świata (w tym 200 osobach z Polski) wykazała, że 10% badanej grupy wykazywało objawy depresyjne. W większości były to kobiety, mieszkańcy miast, osoby z wykształceniem niższym i brakiem regularnych dochodów. U 5% pacjentów stwierdzono nawracające epizody depresji. Liczba pacjentów z współwystępującą depresją była różna w poszczególnych krajach, Polska plasowała się na czwartym miejscu, z odsetkiem ok. 15% osób z zaburzeniami depresyjnymi i cukrzycą typu 2. Większość pacjentów w swojej dokumentacji medycznej miała wpisane informacje o zdiagnozowaniu depresji, mimo to jej leczenie nie było podejmowane lub było mało efektywne (Lloyd et al. 2015). Argentyńskie badanie, w którym objęto ok. 500 pacjentów z cukrzycą typu 1, wykazało, że u 39% osób zdiagnozowano depresję. Najczęściej były to kobiety o niższym wykształceniu i z niskimi dochodami materialnymi. W populacji osób badanych rzadziej kontrolowano poziom glukozy we krwi oraz stwierdzano częstsze występowanie powikłań cukrzycy tj. chorobę wieńcową serca, neuropatię, nefropatię i retinopatię. Według Roya i Lloyda wśród pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 depresja występuje dwa razy częściej niż w populacji osób zdrowych. Również zaburzenia lękowe są znacznie częstsze w tej grupie chorych. Wyższy poziom lęku występuje u pacjentów z cukrzycą typu 1, powodem może być znacznie utrudniony, niż w cukrzycy typu 2, tryb życia (Kołton 2016).

Wyniki poszczególnych badań potwierdzają konieczność wykonywania przesiewowego badania lekarskiego w kierunku wychwycenia pierwszych objawów depresji u osób zmagających się z cukrzycą, by w porę zapobiec rozwinięciu się pełnoobjawowej choroby i konsekwencji z nią związanych.

5. Wpływ lęku i depresji na poziom *adherence* – przegląd badań

WHO określiło 5 czynników mających wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych chorych przewlekle: czynniki związane z systemem opieki medycznej, schorzeniami, zastosowanym leczeniem, a także czynniki socjodemograficzne i ekonomiczne oraz czynniki zależne od pacjenta (WHO). Do przyczyn dotyczących schorzenia zalicza się m. in. współwystępowanie zaburzeń depresyjnych, charakteryzujących się obniżonym napędem oraz zmniejszoną zdolnością do podejmowania działań dla pacjenta korzystnych (również dotyczących leczenia). Przy współwystępującej depresji przestrzeganie zaleceń terapeutycznych u diabetyków jest znacznie utrudnione. Problemy psychologiczne lub społeczne upośledzają zdolność pacjentów do samokontroli i aktywnego udziału w procesie leczenia. Pacjenci ci rzadziej przestrzegają zaleceń lekarskich, gorsze jest u nich wyrównanie metaboliczne oraz rozwija się więcej powikłań.

W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat wpływu lęku i depresji na poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych pacjentów z cukrzycą. Akpalu i in. przebadali 400 pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku 52.7 ± 8.7 w celu oceny związku pomiędzy występowaniem depresji a kontrolą metaboliczną cukrzycy. Częstość występowania depresji wynosiła 31,3%. Pacjenci z innymi przyczynami depresji zostali wykluczeni z badania. W badaniu depresję 4 razy częściej stwierdzono u kobiet ($p=0,01$), osób stanu wolnego ($p=0,02$), z wykształceniem niższym ($p=0,02$) i leczonych insuliną ($p=0,001$). W dalszej analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu czynników klinicznych, nie wykazano związku pomiędzy depresją a wyrównaniem cukrzycy (Akpalu et al. 2018).

Z kolei związek depresji i lęku z *non-adherence* potwierdzają inne dostępne badania. W badaniu Al-Hayek potwierdzono wpływ lęku i depresji na poziom wyrównania metabolicznego pacjentów z cukrzycą typu 2. Nieprawidłowym poziomem hemoglobiny glikowanej charakteryzowały się osoby z niższym stopniem *adherence* (7.4 ± 1.4 vs. 5.4 ± 1.2 ; $p=0.0007$), wyższym poziomem lęku (7.9 ± 1.3 vs. 10.3 ± 1.7 $p=0.0005$) i depresją (6.9 ± 0.9 vs. 9.8 ± 1.3 $p=0.0002$); (Al-Hayek et al. 2012). W badaniu Góis przeprowadzonym na 628 pacjentach z cukrzycą typu 2 zaobserwowano różnice w odsetku hemoglobiny glikowanej w zależności od płci badanych - średni poziom u kobiet wyniósł 8,99%, a u mężczyzn 8,41% ($p<0,001$). Odsetek kobiet (34,3%) z patologicznym poziomem depresji był wyższy w porównaniu do mężczyzn (15,2%). Analiza regresji liniowej wykazywała gorsze wyrównanie metaboliczne u kobiet z objawami depresji. Nie zaobserwowano tego związku u mężczyzn (Góis et al. 2018).

Shahrabad i in. w swoim badaniu podjęli próbę zbadania skuteczności terapii multimodalnej Lazarusa na zmniejszenie objawów depresji, lęku i osiągnięcie prawidłowego wyrównania glikemii u kobiet z cukrzycą typu 2 z wysokim poziomem lęku i depresji oraz nieprawidłowym poziomem hemoglobiny glikowanej. Do badania zakwalifikowano 24 osoby, które przydzielono odpowiednio do dwóch grup - grupa I - kontrolna i grupa II - badawcza. Grupa eksperymentalna została przeszkolona w ramach warsztatu grupowego multimodalnego psychoterapii Lazarusa w ciągu trzech miesięcy (12 tygodniowych sesji trwających dziewięćdziesiąt minut) wiosną i latem 2016 r. w Samen Health Center - Mashhad. Wyniki tego badania wykazały, że terapia multidimodalna Lazarusa istotnie ($p=0,001$) obniżyła objawy depresji (18.13 vs. 6,79), lęku (25.17 vs. 6,1) i poziom glukozy (11.21 vs. 5.41) we krwi u kobiet z cukrzycą typu 2 w porównaniu do grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki przemawiają za stwierdzeniem, że terapia multidimodalna Lazarusa może być skuteczna w zmniejszaniu objawów lęku, depresja i objawy fizyczne u pacjentów z cukrzycą (Shahrabad et al. 2018).

Ciebiada i in. przeprowadzili badanie na populacji polskiej. W badaniu udział wzięło 55 osób chorych na cukrzycę typu 2 w wieku $73,7 \pm 4,4$ lat, w tym 36,36% z zaburzeniami depresyjnymi. Wśród osób z objawami depresyjnymi dominowały kobiety oraz osoby samotne. Grupę osób z depresją stanowili palacze tytoniu, nieuprawiający żadnej aktywności fizycznej i nieprzestrzegający diety. Chorzy z objawami depresyjnymi charakteryzowali się znacząco wyższym BMI ($32,9 \pm 3,5$ vs. $28,8 \pm 3,7$; $p<0,001$), większą liczbą schorzeń towarzyszących ($6,35 \pm 1,5$ vs. $4,42 \pm 2,3$; $p=0,002$) oraz liczbą przebytych hospitalizacji ($2,45 \pm 1,7$ vs. $1,22 \pm 1,3$; $p=0,008$). 75% chorym z depresją zdarzyło się pominąć zaplanowaną dawkę leku, 70% nie przyjmowało leków o stałych porach, 45% pomijało

kolejne dawki leku, kiedy czuli się dobrze, a w sytuacji złego samopoczucia 50% nie przyjmowało kolejnej dawki. Niski stopień przestrzegania zaleceń lekarskich stwierdzono u 50% osób z objawami depresyjnymi i u 2,8% osób bez objawów depresyjnych (Ciebiada i in. 2017).

W kolejnym polskim badaniu, przeprowadzonym przez Górską-Ciebiadę i Ciebiadę, uczestniczyło 82 chorych na depresję cukrzyków z typem 2. U pacjentów zbadano poziom glikemii, HbA1c, ciśnienie krwi tętniczej, wzrost i masa ciała. Uczestników podzielono na 2 grupy - grupa I: słaba kontrola glikemii (HbA1c $\geq 7.0\%$) i grupa II - dobra kontrola glikemii (HbA1c $< 7.0\%$). 54 pacjentów (65,85%) miało słabą kontrolę glikemii. Pacjenci z zespołem depresyjnym i złym wyrównaniem metabolicznym mieli znacznie niższy miesięczny dochód (82,5% vs 25%, $p < 0,05$), słabszą kontrolę diety (66,7% vs 25%, $p < 0,05$), mniejszą aktywność fizyczną (64,8% w porównaniu z 28,5%, $p < 0,05$), oraz więcej wizyt u lekarza rocznie ($3,31 \pm 1,04$ vs $2,71 \pm 1,21$, $p < 0,05$). U tych pacjentów również częściej zdiagnozowano chorobę sercowo-naczyniową (48,1% vs 25%, $p < 0,05$), hipoglikemię (83,3% w porównaniu z 53,5%, $p < 0,05$) i inne choroby towarzyszące ($7,18 \pm 3,09$ vs $4,96 \pm 2,51$, $p < 0,05$). Do tego, ci pacjenci mieli wyższy poziom glikemii na czczo ($7,67 \pm 1,44$ vs $6,28 \pm 1,32$ mmol/l, $p < 0,05$) i niższy poziom cholesterolu HDL ($2,44 \pm 0,47$ vs $2,67 \pm 0,42$ mmol/l, $p < 0,05$). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że czynniki związane ze słabą kontrolą glikemii to niższe dochody, słaba kontrola diety, brak aktywności fizycznej, więcej wizyt u lekarza rocznie, zwiększona liczba chorób współistniejących, hipoglikemia i wyższy poziom glukozy na czczo w osoczu. Badanie to potwierdziło wysoki związek między słabą kontrolą glikemii i objawami depresji w populacji osób z cukrzycą. Autorzy wyjaśnienia słabej kontroli glikemii upatrują w braku radzenia sobie z cukrzycą. Depresja może zmniejszyć poziom motywacji pacjenta. Ponadto niski status społeczno-ekonomiczny ma silny negatywny wpływ na stan zdrowia. Wysoki poziom glukozy we krwi na czczo wiąże się z rozregulowaną endogenną produkcją glukozy, a następnie glukotoksycznością, lipotoksycznością i niewydolnością komórek beta (Górska-Ciebiada and Ciebiada 2017).

6. Rola zespołu terapeutycznego w leczeniu chorego na cukrzycę z problemami psychologicznymi

Stan zdrowia psychicznego i emocjonalnego pacjenta ma ogromny wpływ na wszystkie aspekty postępowania terapeutycznego w jego chorobie. Bardzo często niewłaściwe postępowanie terapeutyczne ma swoje podłoże w problemach psychicznych pacjenta, dlatego osoba zmagająca się z chorobą przewlekłą powinna być zdiagnozowana i objęta interwencją psychoterapeutyczną. Badanie DAWN wykazało, że aż 41% pacjentów z cukrzycą zgłasza problemy psychiczne, a jedynie 10% z nich otrzymuje wsparcie (DAWN 2002). Edukacja pacjenta, która skupiona jest na samym przekazywaniu informacji związanych z zaleceniami lekarskimi i właściwym postępowaniem, może okazać się nieefektywna. Każdy pacjent u którego zdiagnozowano cukrzycę, powinien być równolegle oceniony pod względem stanu psychicznego. Istnieje wiele kwestionariuszy i testów stworzonych właśnie do takiej oceny. Bardzo ważne jest, aby pomoc pacjentowi opierała się na odpowiedniej komunikacji. Ocena stanu psychicznego chorego oraz ocena poziomu przestrzegania zaleceń terapeutycznych powinna być stała. Monitorowaniu powinny podlegać również sposoby osiągnięcia adherence oraz charakter interwencji psychologicznych. Kluczową rolę ma zindywidualizowane podejście do pacjenta, które powinno uwzględniać sytuacje bio-psycho-społeczną osoby chorej oraz akceptowalne sposoby leczenia. Zalecane jest unikanie straszenia pacjenta konsekwencjami nieprzestrzegania zaleceń. Wiele badań dowodzi, że przynosi to odwrotny skutek do zamierzonego. Problemy z przestrzeganiem zaleceń należy identyfikować u chorych indywidualnie, w celu powzięcia skutecznych działań eliminujących przyczynę non-adherence. Prowadzenie edukacji należy dostosować do psychologicznej diagnozy pacjenta. Rozwijanie poczucia wpływu na przebieg choroby u pacjenta jest fundamentalne. Powinno obejmować dostarczanie prostych, zrozumiałych informacji na temat choroby i jej leczenia, planowanie realistycznych celów terapeutycznych, metodę małych kroków w optymalizacji poziomu adherence oraz pomoc i poczucie wsparcia w razie niepowodzeń. Interwencje te powinny być podejmowane nie tylko przez lekarza, ale także każdego członka zespołu terapeutycznego. Odpowiednio prowadzona edukacja zdrowotna zmniejsza poziom lęku u pacjenta, a także poczucie inwalidztwa i ograniczeń

związanych z koniecznością modyfikacji dotychczasowego stylu życia. Skuteczność terapii jest uzależniona od ścisłej współpracy zespołu terapeutycznego: lekarza, pielęgniarki oraz psychologa lub psychiatry. Psycholog jest niezbędnym członkiem zespołu terapeutycznego w poradniach diabetologicznych oraz we wszystkich poradniach zajmujących się leczeniem schorzeń przewlekłych (PTD 2017).

7. Literatura

- Diabetes. [cyt: 05.02.2017]. Dostępny na URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- Osińska M, Kazberuk A, Celińska-Janowicz K i in (2017) Depresja – choroba cywilizacyjna XXI wieku. *Geriatria* 11:123-129.
- Leporini C, De Sarro G, Russo E (2014) Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opinion on Drug Safety* 13(1):41-55.
- Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczeklik A (red.). *Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna. Kraków* 8. 2010.
- Lloyd CE, Sartorius N, Cimino LC et al. (2015) The INTERPRET-DD study of diabetes and depression: a protocol. *Diabet Med.* 32(7):925-34.
- Akpalu J, Yorke E, Ainuson-Quampah J et al. (2018) Depression and glycaemic control among type 2 diabetes patients: a cross-sectional study in a tertiary healthcare facility in Ghana. *BMC Psychiatry* 18:357.
- Al-Hayek AA, Robert AA, Alzaid AA et al. (2012) Association between diabetes self-care, medication adherence, anxiety, depression, and glycemic control in type 2 diabetes. *Saudi Medical Journal* 33(6):681–683.
- Góis C, Duarte TA, Paulino S et al. (2018) Depressive symptoms are associated with poor glycaemic control among women with type 2 diabetes mellitus. *BMC Res Notes* 11(1):38.
- Shahrabad HD, Bayazi MH, Zafari Z et al. (2018) The effect of Lazarus multimodal therapy on depression, anxiety, and blood glucose control in women with type 2 diabetes. *Journal of Fundamentals of Mental Health* 20(4):302-9.
- Ciebiada M, Barylski M, Górska-Ciebiada M (2017). Ocena stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich u starszych chorych na cukrzycę z towarzyszącymi objawami depresyjnymi. *Geriatria* 11:163-170.
- Górska-Ciebiada M, Ciebiada M (2017) Predictors of poor glycaemic control in type 2 diabetic elderly patients with depressive syndrome. *Psychogeriatrics* 17(6):504-505.
- Alberti G (2002) The DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) study. *Practical Diabetes International* 19:22–24.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2017) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. *Diabetologia praktyczna. Via Medica.* 2017, t.3, suplement A13-A15.
- Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH et al. (2009) Multifaceted determinants for achieving glycaemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care* 32(2):227-33.
- Kołton R (2016) Zaburzenia lękowe i depresja u chorych na cukrzycę. [cyt. 04.12.2018 17:05]. Dostępny na URL: <https://www.mp.pl/cukrzyca/dietaiwysilek/167029,zaburzenia-lekowe-i-depresja-u-chorych-na-cukrzyce>
- Gaciong Z, Kardas P (2015) Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych – od przyczyn do praktycznych rozwiązań. [cyt: 02.05.2018]. Dostępny na URL: <http://www.polpharma.pl/upload/2016/01/podfund.pdf>
- Broncel M, Jabłonowska E, Wójcik K (2015) Znaczenie złożonych schematów leczenia w jednej tablecie w wybranych dziedzinach terapeutycznych. *Medycyna Rodzinna* 2:79-88.
- Benjamin RM (2010) Public Health Service Surgeon General. [cyt: 12.01.2018]. Dostępny na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44657/>
- Kawalec P, Kielar M, Plic A (2006) Koszty leczenia cukrzycy typu 1 i 2 w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 7(5):287–294.
- Glombiewski JA, Nestoriuc Y, Rief W et al. (2012) Medication adherence in the general population. *PLoS One* 7(12):e50537.

