

DONIESIENIA NAUKOWE

Z ZAKRESU

**CHORÓB CYWILIZACYJNYCH
I ZAGADNIEŃ POKREWNYCH**

Redakcja: Kamil Maciąg, Monika Maciąg



Lublin 2021

**Doniesienia naukowe
z zakresu chorób cywilizacyjnych
i zagadnień pokrewnych**

**Doniesienia naukowe
z zakresu chorób cywilizacyjnych
i zagadnień pokrewnych**

Redakcja:
Kamil Maciąg
Monika Maciąg

Lublin 2021

**Wydawnictwo Naukowe TYGIEL składa serdecznie podziękowania
dla zespołu Recenzentów za zaangażowanie w dokonane recenzje
oraz merytoryczne wskazówki dla Autorów.**

Recenzentami niniejszej monografii byli:

- dr hab. inż. Jacek Tomasz Anioła
- dr hab. n. farm. Ewa Kędzierska
- dr hab. n. farm. Marta Kruk-Słomka
- dr hab. n. med. Marcin Kurowski
- dr n. med. Agnieszka Bartoszek
- dr Teresa Gabryś
- dr n. o zdr. Mariola Janiszewska
- dr n. farm. Agnieszka Marzec
- dr n. farm. Jolanta Orzelska-Górka
- dr n. med. Ewa Rojczyk
- dr n. med. Urszula Skrobas
- dr Krzysztof Sokołowski
- dr n. o zdr. Kinga Zdunek

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:
Monika Maciąg

Projekt okładki:
Marcin Szklarczyk

Korekta:
Małgorzata Gabryś

© Copyright by Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.

ISBN 978-83-66489-98-1

Wydawca:
Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.
ul. Głowackiego 35/341, 20-060 Lublin
www.wydawnictwo-tygiel.pl

Spis treści

Hubert Szyller, Aleksandra Faryś, Kinga Brawańska <i>Cukrzyca – nieunikniona klątwa ludzkości, przegląd literatury</i>	7
Sebastian Szmyjda, Halyna Tkachenko <i>Proces lipoperoksydacji w przebiegu cukrzycy typu 2</i>	21
Monika Prylińska, Wiktoria Gajos, Natalia Skierkowska, Małgorzata Kwiatkowska, Weronika Topka <i>Niewydolność serca u osób po 60. r.ż.</i>	37
Monika Prylińska, Wiktoria Gajos, Małgorzata Kwiatkowska, Weronika Hajec, Natalia Skierkowska <i>Choroby sercowo-naczyniowe</i>	45
Grzegorz K. Jakubiak, Natalia Pawlas, Grzegorz Cieślak, Agata Stanek <i>Zespół słabości – ważny problem współczesnej medycyny</i>	52
Grzegorz K. Jakubiak, Natalia Pawlas, Grzegorz Cieślak, Agata Stanek <i>Zespół słabości a choroby układu sercowo-naczyniowego</i>	63
Monika Prylińska, Natalia Skierkowska, Weronika Hajec, Małgorzata Kwiatkowska, Wiktoria Gajos <i>Etiologia Zespołu Przewlekłego Zmęczenia – podsumowanie aktualnej wiedzy</i>	72
Beata Cichacz-Kwiatkowska, Joanna Sekita-Krzak, Marta Lis-Sochocka, Patrycja Chylińska-Wrzos, Barbara Jodłowska-Jędrych <i>Choroby neurodegeneracyjne – rola badań immunohistochemicznych w diagnostyce</i> ...	83
Hanna Pawluk, Grzegorz Grzešek, Renata Kołodziejska, Mariusz Kozakiewicz, Alina Woźniak, Mateusz Pawluk, Magdalena Grzešek, Elżbieta Grzechowiak, Grzegorz Kozera <i>Udział wybranych parametrów stresu oksydacyjnego u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu – badania wstępne</i>	95
Hanna Pawluk, Grzegorz Grzešek, Renata Kołodziejska, Mariusz Kozakiewicz, Alina Woźniak, Magdalena Grzešek, Mateusz Pawluk, Elżbieta Grzechowiak, Grzegorz Kozera <i>Profil czasowy wybranych mediatorów stanu zapalnego u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu – badania wstępne</i>	104

Magdalena Wolszczak, Zbigniew Wolszczak <i>Udar mózgu – aktualne sposoby i metody usprawniania chorych</i>	113
Piotr Bar, Dorota Bartusik-Aebisher, David Aebisher <i>Przydatność magnetycznego rezonansu jądrowego do oceny stężenia leków biologicznych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i>	124
Łukasz Grabowski <i>Syntetyczne leki organiczne zawierające układy heterocykliczne wpływające na czynność układu nerwowego ośrodkowego i obwodowego</i>	131
Grzegorz K. Jakubiak, Natalia Pawlas, Grzegorz Cieślar, Agata Stanek <i>Znaczenie kliniczne oporności płytek krwi na kwas acetylosalicylowy</i>	155
Grzegorz K. Jakubiak, Natalia Pawlas, Grzegorz Cieślar, Agata Stanek <i>Mechanizmy prowadzące do nieskuteczności terapii przeciwplatekowej za pomocą kwasu acetylosalicylowego</i>	165
Anna Wądołek, Maria Oszejca <i>S-nitrozacja jako jedna ze ścieżek sygnalizacji tlenu azotu</i>	175
Magdalena Zaręba <i>Dendrymery PAMAM – fascynujące nanocząsteczki zwane „sztucznymi białkami” o dużym potencjale w transporcie leków</i>	187
Indeks Autorów	201

Cukrzyca – nieunikniona klątwa ludzkości, przegląd literatury

1. Epidemiologia i etiologia podstawowych typów cukrzycy

Cukrzyca już od początku XXI wieku jest uznawana za zagrożenie o znaczeniu cywilizacyjnym, rzutujące na ogólny stan zdrowia populacji, a co za tym idzie – obciążającym system opieki zdrowotnej globalnie. Analizując skalę wzrostu zachorowalności od estymacji WHO z lat 80. ubiegłego stulecia, według których określano liczbę chorujących na różne stany patologicznych hiperglikemii, zbiorczo nazywanych cukrzycami, szacowano ich liczebność na 108 milionów przypadków [1]. Literatura z lat 90. opisywała wzrost liczby zachorowań ponad wcześniejsze przewidywania oraz zakładała, że pacjentów dotkniętych cukrzycą w roku 2000 będzie ok. 100 milionów [2], po czym już w roku 2014 Światowa Organizacja Zdrowia zarejestrowała aż 422 miliony przypadków cukrzycy. Bez wątplenia mamy zatem lawinowy przyrost odnotowywanych obciążeń patologiami hiperglikemicznymi, który w ciągu następnych dekad ma sięgnąć do ok. 600 milionów pacjentów diabetologicznych w roku 2035 [3, 4].

Skłonność do cukrzycy jest uzależniona od wielu czynników oraz patogenezы schorzenia, dzielącej tę zbiorczą grupę na typy.

Cukrzyca typu 1, nazywana insulinozależną, stanowi 10-15% hiperglikemii patologicznych [5] i najczęściej jest rozpoznawana już w wieku dziecięcym, co umożliwia wdrożenie leczenia pacjenta pediatrycznego, jak i stosowną edukację rodziców, a później dziecka na temat konieczności aplikowania insuliny, regulacji diety, monitorowania samopoczucia.

Zróźnicowanie geograficzne udziału cukrzyków typu 1 w społeczeństwie jest uzależnione od dwóch zasadniczych czynników.

Pierwszym z nich jest **czynnik genetyczny** – oparty o dziedziczenie genów zwiększających skłonność do autoimmunoagresji, dotyczy to głównie genów wpływających na funkcjonowanie układu HLA (*Human Leukocyte Antigens*), usytuowanych na 6 chromosomie. Czynnikiem ten jest główną przyczyną powstawania społeczności o znacznie zwiększonym udziale cukrzyków. Przykładowym miejscem występowania takiego zjawiska jest Sardynia, będąca z przyczyn historycznych i geograficznych odizolowana od Europy. Zmniejszony transfer genów, stosunkowo mała liczebność założycieli populacji przed wiekami i wysoce homogeniczna populacja odpowiadają za większą skłonność do dziedziczenia zestawów genów stymulujących autoagresję skierowaną ku komórkom B wysp Langerhansa w trzustce. Aby wykluczyć możliwy udział czynników środowiskowych populację porównano z innym krajem o analogicznej, izolacionistycznej historii – Finlandią, w której liczba cukrzyków jest również znacznie wyższa niż u jej sąsiadów. W ten sposób udało się wykluczyć możliwy udział promieniowania

¹ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Studenckie Koło Paleoanatomii Vertex.

² Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Studenckie Koło Paleoanatomii Vertex.

³ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Studenckie Koło Paleoanatomii Vertex.

słonecznego, klimatu, stosowanej diety i syntezy witaminy D jako potencjalnych „zapalników” dla stanów przedcukrzycowych i cukrzycy [6]. Co więcej, przeprowadzono obserwację społeczności imigrantów z Sardynii, pośród których utrzymuje się zwiększona tendencja zapadalności na cukrzycę typu 1, co także dowodzi jej genetycznego podłoża, ponieważ środowisko życia pacjentów oraz ich potomstwa zostało zmienione i nie oddziaływało już na ich stan zdrowia [7]. Do istotnych wyników badań populacji należy również stwierdzenie występowania znacznie wyższego współczynnika ilości cukrzyków pochodzenia europejskiego w stosunku do pozostałych grup etnicznych o pochodzeniu pozaeuropejskim, co ponownie potwierdza możliwy wpływ „efektu założyciela” i obecności grup genów podatnych na cukrzycę typu I wśród Europejczyków i narodów pochodzących od europejskich osadników [8].

Drugą istotną grupą czynników są czynniki środowiskowe. Należą do nich liczne potencjalne „zapalniki” uruchamiające patologiczne mechanizmy prowadzące do autoimmunoagresji skierowanej przeciwko komórkom trzustki, należące do środowiska życia pacjenta. Pośród aktualnie rozważanych możliwości wymienia się urozmaicenie diety dziecka, długość okresu karmienia piersią i opóźnione przejście na mleko krowie bądź inne zamienniki wypierające pokarm matki, niedobory witaminy D₃ wynikające z różnic w nasłonecznieniu regionu (co jednak podważa przykład podbiegunowej Finlandii i śródziemnomorskiej Sardynii) i dostępności kwasów omega-3 w pożywieniu. Wzrost tendencji do autoimmunizacji przeciwniał jest też prawdopodobnie związany z eliminacją mikroorganizmów ze środowiska człowieka w znacznie większym stopniu niż ma to miejsce w krajach azjatyckich lub afrykańskich [8].

Cukrzyca typu 2, nazywana insulinoniezależną lub cukrzycą wieku dorosłego, stanowi większość przypadków patologicznych hiperglikemii – 80-90% cukrzyków na świecie. Wskaźnik standaryzowany dla Polski wynosi obecnie ponad 5% i wciąż wykazuje tendencję wzrostową. Współczynniki zapadalności dla wielu regionów kraju od lat 80. ubiegłego wieku zwiększyły się nawet trzykrotnie, co świadczy o lawinowym przyroście ilości cukrzyków w naszym społeczeństwie [9]. W roku 2008 cukrzyca typu 2 stanowiła w Polsce nawet główną przyczynę hospitalizacji [10]. Głównymi przyczynami zgonu pacjentów diabetologicznych pozostają powikłania sercowo-naczyniowe, powikłania po koniecznych amputacjach kończyn i niewydolność nerek. Choroba powoduje również obciążenie psychiczne oraz finansowe, nie tylko w perspektywie jednostki, ale także za sprawą kosztów świadczeń zdrowotnych, stanowi coraz większe obciążenie służby zdrowia w rozumieniu poszczególnych krajów i ich globalnych zrzeszeń.

Patomechanizmy w największym stopniu prowadzące do rozwoju cukrzycy typu 2 to wzrost insulinooporności tkanek obwodowych takich jak mięśnie szkieletowe, wątroba, serce, tkanka tłuszczowa i inne, oraz spadek ogółu produkowanej przez komórki trzustki pacjenta insuliny. Natężenie tych dwóch objawów ma miejsce w spektrum, poczynając od skrajnej insulinooporności przy jednoczesnym nieznacznym spadku produkcji insuliny, a kończąc na znacznym spadku wydzielanej insuliny przy jednocześnie znikomej insulinooporności [11].

Czynniki wpływające na rozwój cukrzycy insulinoniezależnej można podzielić, podobnie jak w poprzednim przypadku, stosując tą samą kolejność.

Czynniki środowiskowe: zalicza się tu zazwyczaj te składowe, które powodują otyłość (zbyt dużą wartość energetyczną oraz nieregularność spożywania posiłków, szeroko pojęty styl życia, czy indywidualnie preferowany lub lokalnie występujący), choć może ona posiadać też podłoże genetyczne. Czynniki środowiskowe zdają się jednak górować nad przyczynami genetycznymi, ponieważ z punktu widzenia ewolucji genom ludzki nie uległ zmianom na tyle znacznym, aby w ciągu ubiegłego stulecia doprowadzić do tak lawinowego przyrostu ilości cukrzyków. Co więcej, populacje ludzkie przez zdecydowanie dłuższy czas żyły w warunkach odmiennych od tych, które umożliwiają nam aktualne, przekształcone cywilizacyjnie środowisko. Pomimo wykazania związku statystycznego między otyłością i ryzykiem cukrzycy typu 2, patomechanizm odpowiedzialny za rozwój choroby wciąż jest poznawany. Przy znacznym uproszczeniu poprawne jest stwierdzenie, iż substancje wydzielane przez trzewną tkankę tłuszczową o nadmiernej masie, takie jak rezystyna, angiotensynogen czy adypsyna, upośledzają obwodową wrażliwość na insulinę. Również wolne kwasy tłuszczowe, będące produktem metabolizmu zasobów energetycznych, upośledzają wychwyt glukozy i jej transport przez białko GLUT4 [11, 12].

Czynniki genetyczne: skłonność do cukrzycy typu 2 oraz intensywność rozwoju wielonarządowych objawów z niej wynikających ma również podłoże genetyczne. Badania w tym kierunku mają za zadanie nie tyle określić związki między odziedziczonym garniturem chromosomów a chorobą, co wskazać szereg dziedziczonych genów najdotkliwiej zwiększających ryzyko rozwoju insulinooporności i wczesne zastosowanie prewencyjnej diety w przypadku ich wykrycia u pacjenta. W ten sam sposób interpretowane są statystycznie zestawienia genotypów osób otyłych oraz pochodzących z rodzin, w których występuje częsta otyłość, ponieważ jest to przypadłość nierozzerwalnie związana z rozwojem cukrzycy [13].

Do innych często spotykanych patologicznych hiperglikemii, określanych zbiorczo jako cukrzyce typu 3, cukrzyce wtórne lub cukrzyce o znanej przyczynie, należy wiele jednostek chorobowych o zróżnicowanej etiologii. Mogą one być związane ze stanem zapalnym i uszkodzeniem trzustki (np. ostre zapalenie trzustki, hemochromatoza), zaburzeniem układu endokrynologicznego (np. akromegalia, zespół Cushinga) czy być efektem niepożądanym farmakoterapii, jakiej poddawany był pacjent (np. podczas terapii kortykosteroidami lub neuroleptykami) [14]. Na wyjątkową uwagę zasługuje również tzw. cukrzyca ciężarnych (ang. *gestational diabetes mellitus*). Jest to każda nietolerancja przez organizm glukozy, która po raz pierwszy została rozpoznana w trakcie ciąży, występująca w 2-15% wszystkich ciąż. Za jej główną przyczynę uznaje się hormony wydzielane przez układ hormonalny ciężarnej. Estrogeny, progesteron, hormon wzrostu i prolaktyna wykazują działanie antagonistyczne wobec insuliny, której ilość niezbędna do pokrycia rosnącego zapotrzebowania nie może być skutecznie dostarczona przez trzustkę. Dodatkowym czynnikiem jest szybki przyrost masy ciała ciężarnej. Cukrzyca ciężarnych może skutkować przedwczesnym porodem, makrosomią płodu, a kobiety, które w okresie ciąży wykazywały hiperglikemię, mają większe ryzyko rozwoju insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 w przyszłości [15, 16].

2. Farmakoterapia i diagnostyka cukrzycy

Pacjenci chorujący na cukrzycę typu 2 zmagają się z wieloma przewlekłymi powikłaniami, m.in. stopą cukrzycową, niewydolnością nerek lub pogarszającym się wzrokiem, a nawet ślepotą. Dlatego tak ważnym aspektem jest znalezienie leczenia,

które będzie osiągało pełne cele terapeutyczne, co zmniejszy ryzyko występowania poważnych powikłań [17].

Chorzy na cukrzycę są aktualnie leczeni preparatami należącymi do 6 grup [18]:

- metformina;
- pochodne sulfonilomocznika;
- akarboza;
- leki inkretynowe;
- inhibitory SGLT2;
- pochodne tiazolidynodionu.

Lekiem, który podaje się prawie zawsze jako pierwszy po rozpoznaniu cukrzycy typu 2 jest metformina. Jej działanie skutkuje zmniejszeniem insulinooporności. Jeżeli nie jest ona skuteczna i, pomimo przyjmowania, glikemia pacjentów nadal rośnie, to lekarz decyduje o zastosowaniu terapii wielolekowej, a co za tym idzie, dołączeniu kolejnego specyfiku [17].

Poniżej skupimy się jedynie na najnowszych lekach stosowanych w terapii cukrzycy typu 2. Są one nadzieją na zmniejszenie ryzyka występowania ciężkich powikłań wśród tej grupy pacjentów.

Inhibitory SGLT2 – flozyny (gliflozyny) są najnowszą grupą leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2. W leczeniu stosuje się m.in. dapagliflozynę (np. Forxiga), wprowadzoną na rynek UE stosunkowo niedawno, bo dopiero w 2012 r. [18].

Leki te są inhibitorami kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2), występującego w cewkach bliższych nefronu i odpowiedzialnego za wychwyt zwrotny ok. 90% glukozy z moczu [19].

Efektom działania tej grupy leków jest zwiększenie wydalania glukozy z moczem (zwiększenie glikozurii), co w konsekwencji prowadzi do obniżenia glikemii, masy ciała oraz RR (ciśnienia tętniczego) [18].

Leki te pomagają kontrolować glikemię poprzez zmniejszenie resorpcji zwrotnej glukozy z moczu pierwotnego. Ilość wydalanej glukozy przez nerki ma bezpośredni związek ze stężeniem glukozy we krwi oraz wartością GFR (wskaźnika filtracji kłębuszkowej) [20].

Kotransporter SGLT2 ma niskie powinowactwo względem glukozy, ale dużą wydajność oraz występuje prawie tylko w komórkach śródbłonna kanalików bliższych nefronu, dzięki czemu nie obserwujemy skutków ubocznych blokowania tego symporteru, jak w przypadku innych narządów. Dodatkowo w przeprowadzonych badaniach stwierdzono, iż u osób z cukrzycą typu 2, stężenie mRNA SGLT2 w moczu jest wyższe, niż u osób zdrowych, co świadczy, iż posiadają oni więcej tych symporterów. Stosowanie więc inhibitorów SGLT2, w tej grupie pacjentów, powinno być bardzo efektywne [19].

Podobnym mechanizmem charakteryzuje się inna choroba – rodzinna glukozuria nerkowa (FRG). Choroba ta wynika z mutacji genu kodującego SGLT2, a skutkuje brakiem lub ograniczeniem aktywności tego kotransportera. Jedynym poważnym objawem tego schorzenia jest zwiększenie glikozurii, dokładnie tak samo jak podczas stosowania inhibitorów SGLT2 [19].

W grupie inhibitorów SGLT2 znajdziemy:

- floryzynę – odkrytą w 1835 r. i będącą pierwszym inhibitorem symporterów glukozy-sodowych. Nie jest ona aktualnie stosowana w leczeniu cukrzycy,

ponieważ słabo wchłania się z przewodu pokarmowego oraz nie jest wybiórczym inhibitorem SGLT2 i hamuje również SGLT1;

- dapagliflozynę – syntetyczny, kompetycyjny, odwracalny oraz selektywny inhibitor SGLT2. Została dopuszczona do obrotu w krajach UE w 2012 r. Szybko następuje jej wchłanianie z przewodu pokarmowego, a T_{1/2} wynosi 16 h. Glikozuria rośnie wraz ze zwiększaniem dawki tego leku. W badaniach klinicznych nad skutkami działania tego leku wykazano zmniejszenie hemoglobiny glikowanej, redukcję glikemii na czczo oraz istotną redukcję masy ciała;
- empagliflozynę – dopuszczoną ok. 2014 r.;
- kanagliflozynę;
- inne inhibitory SGLT2 – niestety jeszcze niedostatecznie przebadane, więc nie wprowadzone do użytku [19].

Najczęściej zalecane jest stosowanie tych leków 1 x dziennie w skojarzeniu z metforminą [18]. Zwiększenie glikozurii u pacjentów z cukrzycą typu 2 następuje zaraz po podaniu leku z tej grupy, i trwa przez 24 godziny i skutkuje bardzo szybkim spadkiem poziomu glukozy we krwi u tych osób. Leki te działają niezależnie od przyjmowania posiłków, insuliny i czynności trzustki, więc występuje bardzo niewielkie ryzyko hipoglikemii [20].

Leki należące do tej grupy są bezpieczne i dobrze tolerowane. Spadek poziomu glukozy we krwi oraz jej utrata z moczem przyczyniają się do powstania ujemnego bilansu energetycznego, co prowadzi do utraty masy ciała. Występuje również mały efekt diuretyczny, który skutkuje obniżeniem RR [19]. Poprawa glikemii oraz spadek zachorowalności i śmiertelności z powodu problemów sercowo-naczyniowych to najważniejsze efekty działania tych leków [20].

Podczas zażywania powyższych leków należy szczególnie dbać o higienę, ponieważ zwiększenie stężenia glukozy w moczu zwiększa prawdopodobieństwo infekcji dróg moczowych i rodnych [18].

Zapadanie na infekcje, przeważnie grzybicze, układu moczowo-płciowego jest najczęstszym, a jednocześnie prawie jedynym skutkiem niepożądanym działania tego leku. Infekcje objawiają się u kobiet jako grzybicze zapalenie sromu, a u mężczyzn grzybicze zapalenie żołędzi. Z powodu anatomicznej budowy układu moczowo-płciowego kobiet, infekcje te podczas stosowania inhibitorów SGLT2 zdarzają się częściej, ale przybierają charakter łagodny lub umiarkowany. Zapalenia te leczy się standardowymi lekami, używanymi podczas tego typu zakażeń [19].

Wśród osób stosujących inhibitory SGLT2 zdarzają się rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej, niektóre zakończone zgonem. Jednak najczęściej zwiększenie glukozy we krwi było niskie lub umiarkowane, poniżej 14 mmol/l [20].

U wszystkich chorych na cukrzycę bardzo istotna jest profilaktyczna pielęgnacja stóp [18]. Podczas przeprowadzanych badań klinicznych, dot. stosowania SGLT2, zauważono również zwiększoną liczbę amputacji w okolicach kończyn dolnych (szczególnie palucha) [20]. Nie wiadomo jednak, czy jest to efekt stosowania leków z tej konkretnej grupy.

Z powodu braku dostatecznych badań nie zaleca się stosowania tych leków przez kobiety w ciąży oraz matki karmiące piersią [20].

3. Powikłania w biernym i czynnym układzie ruchu związane z cukrzycą

Wyjaśnienie przyczyn powstawania danego zespołu chorobowego, będącego następstwem nieleczzonej cukrzycy, jest bardzo trudne. Wiadomo, że uszkodzone mogą być co najmniej trzy szlaki metaboliczne.

W cukrzycy stwierdzono nadmierną aktywację białkowej kinazy C. Wymaga ona obecności wtórnego przekaźnika DAG, a jego synteza jest stymulowana przez wewnątrzkomórkową hiperglikemię. Aktywowana kinaza wytwarza cząsteczki proangiogenne (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego VEGF). Powoduje to zwiększenie syntezy macierzy pozakomórkowej i składników błon podstawnych [21, 26].

W niektórych tkankach glukoza, osiągająca wysokie stężenie wewnątrzkomórkowe, jest metabolizowana przez reduktazę aldolową do sorbitolu, polioliu lub fruktozy z udziałem NADPH jako kofaktora. Zużywanie NADPH przez ten enzym nie pozwala na jego udział w regeneracji zredukowanego glutationu, a więc osłabiony zostaje ważny mechanizm antyoksydacyjny [27]. Komórkami szczególnie podatnymi na stres oksydacyjny są neurony, zatem hiperglikemia jest to jedną z przyczyn neuropatii.

W wyniku nieenzymatycznych reakcji między pochodnymi wewnątrzkomórkowej glukozy tworzą się tzw. końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE). Wiążą się one z receptorem RAGE, którego ekspresja zachodzi w komórkach zapalnych, śródbłonku i mięśniach gładkich. Powoduje to m.in. syntezę cytokin i czynników wzrostu, które również przyczyniają się do odkładania materiału błony podstawnej, a także generuje wolne rodniki w komórkach śródbłonka. Co ważne, AGE wiążą krzyżowo białka macierzy pozakomórkowej. Powoduje to odkładanie np. lipoprotein o niskiej gęstości w sieci utworzonej przez nie i rozwój miażdżycy lub nagromadzenie albumin (rozwój mikroangiopatii) [21, 26, 28].

Wszystkie te zaburzenia metabolizmu przyczyniają się do powstania ogólnoustrojowych powikłań. Jednym z ważniejszych jest neuropatia cukrzycowa. Istnieją dwie wiodące teorie wyjaśniające jej etiologię:

- a) naczyniowa – w wyniku cukrzycy dochodzi do grubienia ścian tętniczek i włóściznek; nerwy są niedostatecznie odżywione, a dodatkowo przez chorobowo zmienioną błonę podstawną do śródnervia przenikają białka osoczowe, co powoduje obrzęk i ucisk na nerwy; w naczyniach odkłada się włóknik i powstają zakrzepy;
- b) metaboliczna – podwyższony poziom glukozy i niski insuliny skutkują nasileniem aktywacji szlaku polioloowego; w wyniku działalności reduktazy aldolowej gromadzą się nadmierne ilości sorbitolu, który odkłada się w osłonkach mielinowych i prowadzi do napływu wody, obrzęku i uszkodzeniu komórek Schwanna; wewnątrz komórek nerwowych spada także zawartość mioinozytolu; czynność pompy sodowo-potasowej zostaje przez to zahamowana, zaburza się wytwarzanie gradientu sodowego i spowalnia przewodzenie bodźców [29].

Degeneracja może dotyczyć nerwów czuciowych, ruchowych i autonomicznych. Najbardziej wrażliwe są komórki posiadające wiele przewężeń Ranviera, czyli wyposażone w najdłuższe aksony. Z tego powodu objawy neuropatii obwodowej dotyczą dystalnych części kończyn, zwłaszcza stóp [30]. W przypadku uszkodzenia neuronów czuciowych zniesione zostaje czucie wibracji, temperatury, dotyku i bólu, zarówno powierzchownego, jak i głębokiego. Degeneracja neuronów ruchowych niesie ryzyko osłabienia siły mięśniowej i zaniku mięśni (zwłaszcza prostowników i zginaczy palców

stopy), a włókien autonomicznych – niemal całkowity zanik potliwości skóry i powstanie przetok tętniczo-żylnych [31].

Nie bez znaczenia dla mięśni i kości jest podwyższone ryzyko choroby miażdżycowej u osób zapadających na cukrzycę. Charakterystyczny liniowy typ wapnienia ścian naczyń o dużych średnicach (makroangiopatia) powoduje, że tętnice są zwężane na znacznych odcinkach [32]. W mikroangiopatii obserwuje się zmniejszenie przepływu (lub nawet całkowite zamknięcie) światła naczyń włosowatych odżywiających tkanki powodowane zwiększoną lepkością krwi i skłonność krwinek do agregacji [33]. Wytwarza się wtedy krążenie oboczne wykorzystujące anastomozy. Niektóre tkanki mogą ulec niedożywieniu i hipoksji, a co za tym idzie – martwicy [31].

3.1. Przegląd powikłań choroby cukrzycowej w biernym i czynnym układzie ruchu

3.1.1. Osteopenia i osteoporoza cukrzycowa

U 20-50% chorych na cukrzycę diagnozowana jest osteoporoza. Pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 mają obniżoną gęstość mineralną kości, natomiast u osób z cukrzycą typu 2 stwierdzono znaczne ubytki w warstwie korowej niektórych kości [34, 35].

Mechanizm powstawania osteopenii jest złożony i nie do końca poznany. Do osłabienia struktury kości przyczyniają się:

- a) hiperglikemia – prowadzi do uszkodzenia mięszu nerek, czyli nefropatii cukrzycowej, co wpływa negatywnie na wytwarzanie 1,25-dihydroksycholekacyferolu, a więc również na mineralizację kości [25], bowiem od tej substancji zależy bowiem produkcja białka niekolagenowego osteokalcyny w osteoblastach, a to właśnie ona, wiążąc jony wapnia, przyczynia się do wytwarzania hydroksyapatytu w kościach [36, 37];
- b) ograniczone wytwarzanie osteoklastyny spowodowane niedoborem insuliny w chorobie cukrzycowej (w osteoblastach znajdują się receptory dla insuliny) [37];
- c) brak połączenia insuliny z receptorem w osteoblastach powoduje również wzrost aktywności osteoprotegeryny, która blokuje dojrzewanie osteoklastów i prowadzi do ich apoptozy – zostaje zaburzony remodeling kości [38];
- d) źle kontrolowana cukrzyca typu 1 lub leczenie cukrzycy typu 2 insuliną może prowadzić do obniżenia produkcji wątrobowej i w konsekwencji także stężeń insulinopodobnych czynników wzrostu, co osłabia to pozytywny efekt działania parathormonu na odżywienie osteoblastów, a także na ich proliferację i wytwarzanie kolagenu typu 1 [35, 39-41];
- e) w przypadku cukrzycy typu 1 niesystematyczne uzupełnianie insuliny może doprowadzić do przejściowej kwasicy ketonowej, która zwiększa aktywność osteoklastów [38].

Szczególnie narażone na osteopenię są kości obciążone masą ciała. Stąd większość zmian zwyrodnieniowych i złamań występuje właśnie w tych miejscach [34].

3.1.2. Stopa cukrzycowa

Jedynym z najbardziej znanych powikłań cukrzycy jest zespół stopy cukrzycowej, którego lekceważenie może doprowadzić do rozległej martwicy tkanek i konieczności amputacji. W istocie, ponad połowę amputacji kończyn dolnych niezwiązanych z urazem

przeprowadza się u chorych na cukrzycę. Są znane różne obrazy kliniczne stopy cukrzycowej, a od prawidłowego rozpoznania zależy odpowiednio dobrane leczenie. Opisano dotychczas neuropatyczną (50% przypadków) i niedokrwienną (20%) postać stopy cukrzycowej. U pozostałych pacjentów występuje postać mieszana, czyli neuroniedokrwienna [42].

W etiologii stopy cukrzycowej niedokrwiennej nieodpowiednie odżywienie tkanek powodowane mikro- i makroangiopatią może prowadzić do powstawania małych, rozsianych ognisk zgorzeli i zanikowych zmian skórnych. Te drugie z kolei wytwarzają owrzodzenia, które mogą stać się wrotami zakażenia. Gdy zgorzel staje się rozległa, konieczna jest amputacja.

Stopa cukrzycowa neuropatyczna jest skutkiem degeneracji neuronów czuciowych, ruchowych i autonomicznych. Utrata czucia w stopie prowadzi do nieświadomienia sobie ograniczenia ruchowego stawu, a więc chory bezboleśnie wykonuje ruchy uszkadzające połączenia kości. Stopa staje się także niewrażliwa na urazy mechaniczne, termiczne i chemiczne. Zanik mięśni powodowany degeneracją neuronów ruchowych przyczynia się do remodelacji kości, zniekształcenia stopy i wytworzenia nowych punktów ucisku. Problemатyczne jest również uszkodzenie nerwów autonomicznych, ponieważ nie jest wytwarzany pot, a wysychająca skóra pęka. Otwarta rana z czasem wytwarza rozległą zgorzel [25].

Zespół neuroartropatii Charcota jest bezbolesnym, stale nasilającym się zwyrodnieniem stawu. W zależności od choroby, z którą ten zespół współistnieje, można obserwować zwyrodnienia różnych stawów. W cukrzycy są to: stawy skokowe, śródstopne, śródstopno-palczkowe. W patogenezie neuroartropatii Charcota występuje opisana wyżej neuropatia obwodowa. Ruchy w stawach stają się nadmierne, a dodatkowo urazy zewnętrzne (powodowane np. uciskiem obuwia) mogą nadwyręzać aparat więzadłowy i torebkę stawu. Z czasem nieprawidłowo ustawione powierzchnie stawowe przenoszą wektory sił tarcia i naprężenia tak, że dochodzi do rozpadu chrząstek stawowych i osteolizy. Po pewnym czasie, kiedy to przeważała destrukcja kości, następuje okres wzmożonej sklerotyzacji, a stopa zostaje stale zdeformowana [25, 31, 43, 44].

3.1.3. Zespół ograniczonej ruchomości stawów

LJMS (limited joint mobility syndrome), inaczej cheiroartropatia nie jest zespołem chorobowym swoistym dla cukrzycy, ale ryzyko jego wystąpienia jest większe u diabetyków, zwłaszcza tych obciążonych cukrzycą typu 1. Zespół ten jest konsekwencją mikroangiopatii, neuropatii, a przede wszystkim nieprawidłowej glikacji kolagenu skóry. Polega on na pogrubieniu tkanki łącznej okołostawowej drobnych stawów rąk, rzadziej stawów nadgarstka, łokcia, kolana i kręgosłupa. Prowadzi to do bezbolesnego ograniczenia zginania i prostowania oraz uczucia sztywności palców. Efektem stałego, lekkiego przykurczu w stawach jest niemożność płaskiego ułożenia rąk na płaskiej powierzchni („test stołu” i „test rąk do modlitwy”) [31, 44-47]. Dodatkowo wg kryteriów Rosenblooma [48] u chorego obserwuje się brak możliwości rozciągnięcia palców do kąta > 1800 , stawów nadgarstka < 700 i/lub stawu łokciowego < 1800 . Zmniejszona może być również ruchomość stawów skokowych, a nawet bocznego zgięcia kręgosłupa (> 350).

3.1.4. Zespół pochewek ścięgnistych („palec zatraskujący”)

Nie jest to zespół charakterystyczny dla cukrzycy, ale u blisko 1/3 chorych diagnozuje się również cukrzycę. Występuje w obu typach cukrzycy, częściej jednak w cukrzycy typu 1. Etiopatologia tego zespołu jest taka sama jak w cheiroartropatii. Pojedyncze palce (najczęściej serdeczny i wskazujący) są ułożone w przegięciu skurczowym. Zjawisko początkowo może być przejściowe (np. występuje tylko rano). Polega na powstaniu izolowanego guzka w ścięgnie mięśnia zginacza palców. Podczas zginania palca guzek swobodnie przechodzi przez fizjologiczne przewężenie pochewki ścięgna, ale blokuje się przy prostowaniu. Palec ustawia się w położeniu zatraskującym. Dalsze prostowanie prowadzi do uwolnienia guzka z trzaskiem i bólem. Leczenie polega na wstrzykiwaniu glikokortykosterydów lub na interwencji chirurgicznej [22, 31, 44, 45].

3.1.5. Przykurcz Dupuytrena

Również nie jest swoisty dla cukrzycy, ale blisko połowa pacjentów cierpiących na to schorzenie ma stwierdzoną także cukrzycę [48]. Przykurcz palców (zwłaszcza palca obrączkowego i małego) powodowany jest przez zgrubienie i stwardnienie powięzi dłoniowej, a także skóry. Stwierdzono nacieki fibroblastów na ścięgnach i powięzi oraz złogi kolagenu typu III na rozciąganiu dłoniowym. Choroba nie jest bolesna, ale znacząco utrudnia pacjentom wykonywanie codziennych czynności. W leczeniu stosuje się terapię sterydami wstrzykiwanymi domięscowo lub interwencję chirurgiczną [31, 44, 45, 49, 50].

3.1.6. Zespół kanału nadgarstka

U około 20% pacjentów cierpiących na zespół kanału nadgarstka występują także zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Powstające złogi kolagenu, odkładające się w troczku zginaczy, uciskają przebiegający pod nim nerw pośrodkowy. Wystąpienie zespołu cieśni nadgarstka może być również skorelowane z mikroangiopatią i neuropatią. Przemawiają za tym przypadki, gdy upośledzony jest także nerw łokciowy. Głównymi objawami są parestezje w obrębie kciuka i palca wskazującego, w okresie późniejszym także zanik mięśni kciuka i niektórych mięśni międzykostnych. W leczeniu stosuje się terapię sterydami, fizykoterapię, a ostatecznie interwencję chirurgiczną [31, 44, 45].

3.1.7. Zarostowe zapalenie torebki stawowej barku (bark zamrożony)

Występuje u ok. 30% chorych na cukrzycę, zdecydowanie częściej w cukrzycy typu 1, ale nie jest dla niej charakterystyczny [51]. Etiologia choroby nie jest w pełni poznana, przypuszcza się, że kluczową rolę odgrywają nieprawidłowa glikacja kolagenu i mikroangiopatie naczyń zaopatrujących staw ramienny. Torebka stawowa ulega ścięczeniu, a następnie zwłóknieniu. W przebiegu choroby wyróżnia się trzy stadia:

- a) stadium bólowe (zamarzanie) – trwa 2-9 miesięcy, charakteryzuje się bólem (zwłaszcza w nocy), przeczulicą, obrzękiem i postępującym ograniczeniem ruchomości stawu;
- b) postępująca sztywność (bark zamrożony) – trwa 3-13 miesięcy. Ból ulega zmniejszeniu, ale pacjent nie ma możliwości wykonywania ruchu w jakiegokolwiek płaszczyźnie;

c) wyzdrowienie (topnienie) – zwykle trwa 1-3 lat, dotyczy większości pacjentów. Choroba wykazuje tendencję do nawrotów.

W terapii zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii fizykalnej, dobre efekty dają również iniekcje dostawowe sterydów [44, 45, 52].

3.1.8. Zespół ramie-ręka (odruchowa algodystrofia współczulna)

Jest to zespół towarzyszący zarostowemu zapaleniu torebki stawowej barku. Dodatkowo obejmuje także zmiany w dłoni. Przypuszcza się, że czynnikiem wywołującym może być uraz, który doprowadza do skurczu naczyń w dystalnej części kończyny i w konsekwencji – niedokrwienia [53]. Drugą, ważną przyczyną jest rozregulowanie układu współczulnego, co doprowadza do przeczulicy. Oprócz objawów charakterystycznych dla zamrożonego barku, występują także periodyczne zaburzenia w funkcjonowaniu ręki. W pierwszym etapie zauważa się nadmierny, nieadekwatny do siły działającego bodźca, ból ręki, bledność skóry (przyczynia się do tego skurcz naczyń) i plamisty obraz osteoporozy na zdjęciu rentgenowskim. Później następuje czasowe ustąpienie objawów bólowych, natomiast rozpoczynają się atroficzne zmiany skóry. W końcowej fazie palce ulegają sztywnieniu, punkty osteopenii stają się coraz bardziej rozległe, może wystąpić zanik skóry i tkanki podskórnej [31, 44, 45, 54]. W leczeniu zaleca się fizykoterapię wzmacniającą mięśnie barku. W terapii farmakologicznej stosuje się bisfosfoniany hamujące resorpcję kości, gabapentynę stosowaną w bólach neuropatycznych. Podając klonidynę można blokować przewodnictwo neuronów współczulnych [53].

3.1.9. Cukrzycowy zawał mięśniowy

Rzadkie, mało znane powikłanie swoiste dla cukrzycy. Częściej występuje u kobiet, zwykle jako następstwo źle kontrolowanej, długotrwałej cukrzycy. Powstaje ogniskowa martwica w jednym lub w grupie mięśni, najczęściej są to mięśnie obszerne (boczny i przysrodkowy), mięsień przywodziciel, dwugłowy uda, a czasem nawet zajęte są mięśnie goleni. Patogeneza nie jest w pełni poznana, przypuszcza się, że za rozwinięcie cukrzycowego zawału mięśniowego odpowiadają mikroangiopatie powodowane zwłóknieniem ścian naczyń, a to prowadzi do niedokrwienia tkanek i martwicy mięśnia. Objawy obejmują ból i przeczulicę mięśni kończyny dolnej, obrzęk i nadmierne ucieplenie uda. Tętno jest wyczuwalne zarówno na tętnicy piszczelowej tylnej jak i na tętnicy grzbietowej stopy. Potwierdzeniem diagnozy jest MRI, na którym obserwuje się obrzęk mięśni i obecność płynu tkankowego lub biopsja mięśnia. W leczeniu zaleca się odciążanie kończyny, a nawet jej unieruchomienie, fizjoterapię, właściwą kontrolę cukrzycy, w wypadku silnego bólu stosowanie analgetyków. Choroba ma dużą tendencję do nawracania [22, 55, 56].

Literatura

1. *Diabetes*, Światowa Organizacja Zdrowia, 2021, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, [data dostępu 02.05.2021].
2. Trevisan R., Vedovato M., Tiengo A., *The epidemiology of diabetes mellitus*, Nephrology Dialysis Transplantation, t. 13, 1998, s. 2-5, https://doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_8.2.
3. Forouhi N.G., Wareham N.J., *Epidemiology of diabetes*, Medicine, t. 42, nr 12, Abingdon 2014, s. 698-702, doi:10.1016/j.jmpmed.2014.09.007.

4. Kalinowski P., Bojakowska U., Kowalska M.E., *Ocena wiedzy pacjentów o powikłaniach cukrzycy*, Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, t. 18, nr 4, 2012, s. 302-307.
5. Otto-Buczowska E., Jarosz-Chobot P., Polańska J., *Epidemiologia cukrzycy typu 1 w populacji rozwojowej na świecie i w Polsce*, Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna, t. 2, nr 6, 2002.
6. Majkowska L., Niemiec A., *Can better hygiene generate an increase of type 1 diabetes frequency?*, Clinical Diabetology, t. 4, nr 1, 2015, s. 9-12.
7. Songini M., Lombardo C., *The Sardinian way to type 1 diabetes*, J Diabetes Sci Technol., t. 4, nr 5, 2010, s. 1248-1255, doi:10.1177/193229681000400526.
8. Forouhi N.G., Wareham N.J., *Epidemiology of diabetes*, Medicine, t. 42, nr 12, Abingdon 2014, s. 698-702, doi:10.1016/j.mpmed.2014.09.007.
9. Nowakowski A., *Epidemiology of diabetes*, Clinical Diabetology, t. 3, nr 4, 2002, https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/8804.
10. Gajewska M., Goryński P., Wysocki M., *Otyłość i cukrzyca typu 2 jako główne przyczyny hospitalizacji w polskich szpitalach w 2008 roku*, Problemy Higieny i Epidemiologii, t. 92, nr 1, 2011, s. 132-136.
11. Małecki M., *Otyłość – insulinooporność – cukrzyca typu 2*, Kardiologia Polska, t. 64, nr 10, 2006, s. 561-566.
12. Olokoba A., Obateru O., Olokoba L., *Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends*, Oman Med J., t. 27, nr 4, 2012, s. 269-273, doi:10.5001/omj.2012.68.
13. Staiger H., Machicao F., Fritsche A., Häring H., *Pathomechanisms of Type 2 Diabetes Genes*, Endocrine Reviews, t. 30, nr 6, 2009, s. 557-585.
14. Petersmann A., Müller-Wieland D., Müller U.A., Landgraf R., Nauck M., Freckmann G., Heinemann L., Schleicher E., *Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus*, Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, t. 127, nr 1, 2019, s. 384-386.
15. Łagoda K., Kobus G., Bachórzewska-Gajewska H., *Wpływ cukrzycy ciężkowej na rozwój płodu i noworodka*, Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii, t. 4, nr 4, 2008, s. 168-173.
16. Kinałski M., Śledziewski A., Kuźmicki M., Buraczyk M., Krętowski A., Kinałska I., *Wskaźniki ryzyka ujawnienia się cukrzycy ciężarnych*, Diabetologia Praktyczna, t. 4, nr 4, 2003, s. 257-263.
17. Kutra B., *Cukrzyca typu 2*, mp.pl, 07.06.2017, [Online], <https://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ2/65891,cukrzyca-typu-2>, [data dostępu 02.05.2021].
18. Kutra B., *Leki przeciwcukrzycowe*, mp.pl, 22.11.2017, <https://www.mp.pl/cukrzyca/leczenie/65898,leki-przeciwcukrzycowe>, [data dostępu 05.05.2021].
19. Przybysławski B., Karbowski P., Rzeszotarski J., Walasek L., *Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych (Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: novel oral antidiabetic drugs)*, Diabetologia Kliniczna, t. 5, nr 2, 2013, s. 191-197.
20. Aneks 1, 07 2017, https://www.boehringer-ingelheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf/31.07.2017_jardiance_chpl.pdf, [data dostępu 05.02.2021].
21. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C., *Patologia Robbinsa*, Edra Urban & Patrner, Wrocław 2019.
22. Parada-Turska J., Majdan M., *Układ ruchu u chorych na cukrzycę*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, t. 59, 2005, s. 236-244.
23. Grzeszczak W., *Ryzyko rozwoju cukrzycy oraz jej powikłań – co nowego opublikowano na ten temat na początku 2011 roku?*, Choroby Serca i Naczyń, t. 8, nr 3, s. 132-138.

24. Mrozikiewicz-Rakowska B., Krasnodębski P., Karliński M., Nehring P., Rosiński G., Zemlak M., Dęmba K., Pogodzińska K., Karnafel W., *Czynniki ryzyka amputacji kończyn dolnych w zespole stopy cukrzycowej*, *Leczenie Ran*, t. 8, nr 1, 2011, s. 1-54.
25. Tatoń J., Czech A., Bernas M., *Diabetologia kliniczna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
26. Michalak S., *Zaburzenia metabolizmu węglowodanów a układ nerwowy*, *Polski Przegląd Neurologiczny*, t. 1, nr 5, 2009, s. 13-23.
27. Kahn C.R., Korenman S.G., *Atlas diabetologii klinicznej*, Via Medica, Gdańsk 2009.
28. Wierusz-Wysocka B., Araszkiwicz A., Schlaffke J., *Końcowe produkty glikacji – nowy biomarker cukrzycy i jej powikłań?*, *Diabetologia Kliniczna*, t. 2, nr 32, 2013, s. 96-103.
29. Koziarska-Rościszewska M., *Wczesna diagnostyka neuropatii cukrzycowej i prewencja amputacji kończyn dolnych, u chorych na cukrzycę, w warunkach praktyki lekarza POZ, ze szczególnym uwzględnieniem monofilamentu nylonowego (Semmes-Weinstein)*, *Medycyna Rodzinna*, t. 3, nr 4, 2001, s. 148-154.
30. Bojakowska U., Kalinowski P., Kowalska M., Kozłowska E., *Powikłania cukrzycy – przegląd literatury cz. I, [w:] Biomedyczny przegląd naukowy. Tom I*, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, s. 120-131, Lublin, 2016.
31. Sieradzki J., Koblak T., *Zespół stopy cukrzycowej*, Via Medica, Gdańsk 2008.
32. Andresen J.L., Rasmussen L.M., Ledet T., *Diabetic Macroangiopathy and Atherosclerosis*, *Diabetes*, t. 45, nr 3, 1996, s. 91-94.
33. Madonna R., Balistreri C.R., Geng Y., De Caterina R., *Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches*, *Vascular Pharmacology*, nr 90, 2017, s. 1-7.
34. Ferrari S.L., Abrahamsen B., Napoli N., Akesson K., Chandran M., Leslie W.D., *Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge*, *Osteoporosis International*, t. 29, nr 12, 2018, s. 2585-2596.
35. Kurra S., Fink D.A., Siris E.S., *Osteoporosis-associated Fracture and Diabetes*, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, t. 43, nr 1, 2014, s. 233-243.
36. Cichocki T., Litwin J.A., Mirecka J., *Kompendium z histologii. Podręcznik dla studentów nauk medycznych i przyrodniczych*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2002.
37. Mazur A., *Tkanka kostna jako narząd wydzielania wewnętrznego – wybrane zagadnienia*, *Endokrynologia Pediatria*, t. 12, nr 1, 2013, s. 57-65.
38. Szewczyk L., Bury A., *Cukrzyca typu 1 a zaburzenia funkcjonowania tkanki kostnej*, *Endokrynologia Pediatria*, t. 13, nr 4, 2014, s. 35-40.
39. Chmielewska P., Barwiak K., Dańko P., Ciesielka M., Beń-Skowronek I., *Insulinopodobne czynniki wzrostu i ich rola w patogenezie nefropatii i retinopatii cukrzycowej*, *Endokrynologia pediatria*, t. 17, nr 3, 2018, s. 191-200.
40. Lee W.C., Guntur A.R., Long F., Rosen C.J., *Energy Metabolism of the Osteoblast: Implications for Osteoporosis*, *Endocrine Reviews*, t. 38, nr 3, 2017, s. 255-266.
41. Filus A., Zdrojewicz Z., *Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1) – budowa i rola w organizmie człowieka*, *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, t. 22, nr 4, 2014, s. 161-169.
42. Wanot B., Nierobisz E., Biskupek-Wanot A., *Amputacja kończyny dolnej jako najcięższe powikłanie cukrzycy*, *Medycyna Rodzinna*, t. 20, nr 1, 2017, s. 68-73.
43. Botek G., Figas S., Narra S., *Charcot neuroarthropathy advances: understanding pathogenesis and medical and surgical management*, *Clinic in Podiatric Medicine and Surgery*, t. 36, 2019, s. 663-684.
44. Sieradzki J., *Cukrzyca. Tom I i II*, Via Medica, Gdańsk 2019.

45. Czupryniak L. (red.), *Diabetologia – kompendium*, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014.
46. Hill N.E., Roscoe D., Stacey M.J., Chew S., *Invited review. Cheiroarthropathy and tendinopathy in diabetes*, *Diabetic medicine*, t. 36, 2019, s. 939-947.
47. Kashyap A.S., Anand K.P., Kashyao S., Dashottar S., *Diabetic cheiroarthropathy*, *Postgraduate Medical Journal*, t. 85, 2009, s. 43.
48. Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., *Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus*, *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, t. 25, nr 2, 1996, s. 473-483.
49. Czarnecki P., Wiśniewska-Twardowska M., *Choroba Dupuytren*, *Praktyczna ortopedia i traumatologia*, t. 3, 2016, s. 34-38.
50. Shaw R.B., Chong A.K.S., Zhang A., Hentz V.R., Chang J., *Dupuytren's Disease: History, Diagnosis, and Treatment*, *Plastic and reconstructive surgery*, t. 120, nr 3, 2007, s. 44e-54e.
51. Zreik Nasri H., *Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence*, *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, t. 6, nr 1, 2016, s. 26-34.
52. Whelton C., Peach C.A., *Review of diabetic frozen shoulder*, *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, t. 28, nr 3, 2017, s. 363-371.
53. Garcilazo C.A., Cavallasca J., Musuruana J., *Shoulder Manifestations of Diabetes Mellitus*, *Current Diabetes Reviews*, t. 6, nr 5, 2010, s. 334-340.
54. Al-Homood I.A., *Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus*, *Clinical Rheumatology*, t. 32, nr 5, 2012, s. 527-533.
55. Trujillo-Santos A.J., *Diabetic Muscle Infarction: An underdiagnosed complication of long-standing diabete*, *Diabetes Care*, t. 26, nr 1, 2003, s. 211-215.
56. Umpierrez G.E., Stiles R.G., Kleinbart J., Krendel D.A., Watts N.B., *Diabetic muscle infarction*, *The American Journal of Medicine*, t. 101, nr 3, 1996, s. 245-250.

Cukrzyca – nieunikniona klątwa ludzkości, przegląd literatury

Streszczenie

Cukrzyca (*diabetes*) jest niejednorodną jednostką chorobową, której wzrostowa tendencja zapadalności świadczy o jej szczególnym znaczeniu klinicznym w kontekście przyszłej dekady. Według przewidywań, do 2035 roku może dotknąć nawet do ok. 600 milionów pacjentów.

Praca stanowi przegląd literatury, skupiający się na nowoczesnej farmakoterapii cukrzycy, diagnostyce i jej powikłaniach związanych z układem biernym i czynnym ruchu.

Podstawowy podział ze względu na patomechanizm typów cukrzycy wyróżnia: typ 1, wynikający z braku insuliny za sprawą autoimmunologicznej; typ 2, najpowszechniejszy i związany ze wzrostem insulinooporności; zaburzenia gospodarki węglowodanowej o różnorodnej etiologii określane jako typ 3.

Farmakoterapia cukrzycy wykorzystuje kilka grup leków, z których najstarszym i często wykorzystywanym na początku terapii jest metformina, należąca do grupy biguanidów. Najnowszymi są flozyny (inhibitory SGLT-2). Efektem ich działania jest zwiększenie wydalania glukozy z moczem, co prowadzi do obniżenia glikemii, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego. Zwiększają jednak ryzyko infekcji grzybiczych. Zaleca się szczególną dbałość o higienę w trakcie leczenia.

Do najczęściej spotykanych powikłań układu ruchu należy osteoporoza, dotykająca do 50% chorujących, związana z nefropatią cukrzycową i neuropatią o podłożu naczyniowym lub metabolicznym oraz wiele patologii często spotykanych w praktyce klinicznej, np. stopa cukrzycowa – częsta przyczyna amputacji kończyny.

Słowa kluczowe: cukrzyca, choroby cywilizacyjne, powikłania cukrzycy, układ ruchu

Diabetes – the inevitable curse of mankind, a literature review

Abstract

Diabetes mellitus (lat. *diabetes*) is a heterogeneous disease entity which increasing incidence shows its particular clinical importance in the context of the next decade. According to forecasts, by 2035 it may affect up to 600 million patients.

The work is a literature review focusing on modern pharmacotherapy of diabetes, diagnostics and its complications related to the passive and active locomotor system.

The basic division due to the pathomechanism of the types of diabetes includes type I, resulting from the lack of insulin due to autoimmune aggression, type II, the most common and associated with an increase in insulin resistance, and carbohydrate metabolism disorders of various etiology, referred to as type III.

The pharmacotherapy of diabetes uses several groups of drugs, the oldest and frequently used at the beginning of therapy is metformin, which belongs to the biguanide group. The newest ones are floosins (SGLT-2 inhibitors). The effect of their action is to increase the excretion of glucose in the urine, which leads to a reduction in glycemia, body weight and blood pressure. However, they increase the risk of fungal infections, and it is recommended to pay special attention to hygiene during treatment.

The most common complications of the locomotor system include osteoporosis affecting up to 50% of patients, associated with diabetic nephropathy and vascular or metabolic neuropathy, and many pathologies frequently encountered in clinical practice, e.g. diabetic foot – a common cause of limb amputation.

Keywords: diabetes, civilization diseases, diabetes complications, locomotor system

Proces lipoperoksydacji w przebiegu cukrzycy typu 2

1. Wstęp

Cukrzyca jest jedną z najczęściej występujących chorób metabolicznych na świecie, a jej podstawą jest stan hiperglikemii wywołany przez defekt wydzielania lub/i oddziaływania insuliny na komórki [1, 2]. Kluczową rolę w patogenezie i progresji cukrzycy odgrywa długotrwała hiperglikemia. Stan ten wywołuje bowiem w organizmie stan zapalny, wynikający ze zwiększenia ekspresji białek ostrej fazy oraz zwiększenia stężenia reaktywnych form tlenu (RFT) – głównie anionorodnika nadadtlenkowego, rodnika hydroksylogowego oraz nadtlenu wodoru [3, 4].

Oprócz stymulacji syntezy wolnych rodników, cukrzyca upośledza także zdolność komórek do usuwania negatywnych skutków zwiększonego obciążenia antyoksydacyjnego poprzez dezaktywację enzymów antyoksydacyjnych, a co za tym idzie, obniża całkowitą zdolność antyoksydacyjną. Prowadzi to z kolei do zachwiania równowagi oksydacyjnej (zjawisko stresu oksydacyjnego) w organizmie, a w konsekwencji do niszczenia struktur komórkowych, zwłaszcza błon komórkowych (w wyniku procesów lipoperoksydacji i oksydacyjnej modyfikacji białek) oraz materiału genetycznego (poprzez oksydację DNA). Ponadto oksydanty mogą wpływać także w sposób negatywny na ekspresję genów oraz transdukcję sygnałów w komórce. Dotyczy to głównie białek zaangażowanych w mechanizmy detoksykacji komórek i biorących udział w szlaku sygnałowym [5-7].

We współczesnym świecie obserwuje się stały wzrost liczby nowych zachorowań na cukrzycę. Według Światowej Federacji Cukrzycy w latach 80. XX wieku problem ten dotyczył ok. 30 milionów ludzi na całym świecie, podczas gdy współcześnie liczbę tę szacuje się na ok. 380 milionów osób chorych. Do roku 2050 liczba chorych wzrośnie do ok. 525 milionów [8].

Zwracając uwagę na aktualność poruszanego problemu oraz daleko idące konsekwencje cukrzycy dla organizmu, nie tylko na poziomie narządów i tkanek, ale także na poziomie molekularnym, celem niniejszego artykułu jest zebranie aktualnej wiedzy na temat wpływu cukrzycy typu 2 na natężenie procesu lipoperoksydacji, stanowiącego jeden z elementów stresu oksydacyjnego.

2. Cukrzyca typu 2

Światowa Organizacja Zdrowia wprowadziła podział cukrzycy na typy ze względu na etiologię choroby, wyróżniając:

- cukrzycę typu 1 (autoimmunologiczną i idiopatyczną);
- cukrzycę typu 2;
- inne specyficzne typy cukrzycy;
- cukrzycę ciążową.

¹ sebastian.szmyjda@apsl.edu.pl, Szkoła Doktorska, Akademia Pomorska w Słupsku, www.apsl.edu.pl.

² halyna.tkachenko@apsl.edu.pl, Katedra Biologii, Instytut Biologii i Nauk o Ziemi, Akademia Pomorska w Słupsku, www.apsl.edu.pl.

Spośród wymienionych typów najczęściej występuje cukrzyca typu 2, która stanowi ok. 90-95% wszystkich przypadków cukrzycy [1, 9, 10].

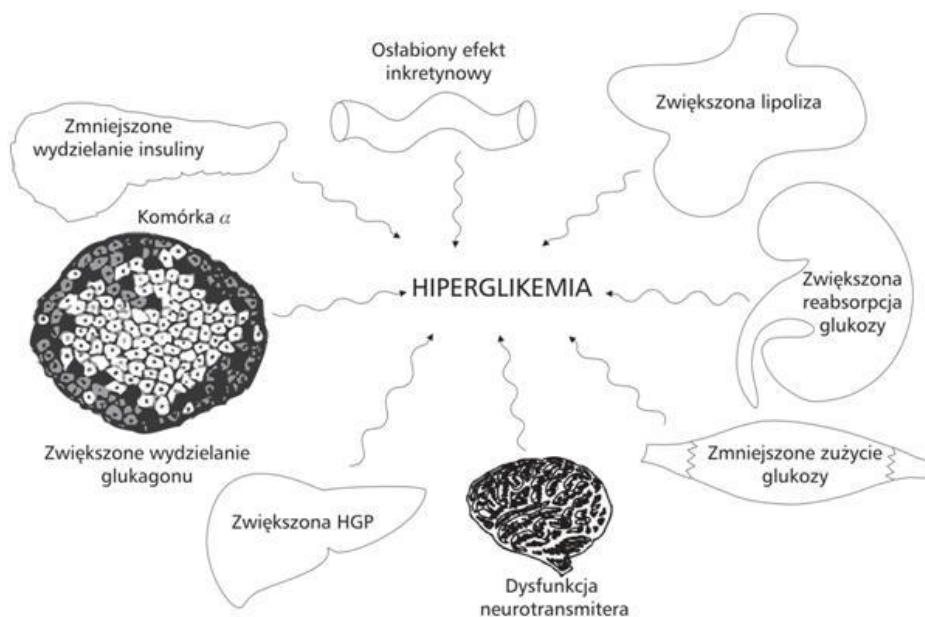
Patogeneza cukrzycy typu 2 opiera się głównie na uszkodzeniu mechanizmów utrzymujących wrażliwość tkanek na insulinę, co w konsekwencji prowadzi do upośledzenia funkcji wydzielniczej komórek β trzustki oraz narastającej insulinooporności [11-14].

Insulinooporność jest uwarunkowana genetycznie. Mimo tego stały przyrost nowych przypadków zachorowań na cukrzycę typu 2 obserwowany jest w krajach rozwiniętych, w których dominują niekorzystne zmiany stylu życia: dieta złożona z wysoko przetworzonych produktów, niska aktywność fizyczna, a w konsekwencji narastanie otyłości. Zarówno otyłość, jak i zmniejszona aktywność fizyczna przyczyniają się do powstawania insulinooporności, zwłaszcza jeżeli nałożą się na odziedziczone od rodziców geny powodujące niewrażliwość tkanek na insulinę [10, 12, 14-16].

Insulinooporność powoduje znaczne obciążenie pankreocytów, które intensyfikują wydzielanie insuliny w celu przezwyciężenia oporności na działanie tego hormonu (hiperinsulinemia kompensacyjna). Glikemia jest prawidłowa do momentu, w którym komórki β nie będą w stanie produkować wystarczającej ilości insuliny. Konsekwencją takiej sytuacji jest zwiększenie (początkowo) glikemii poposiłkowej, a następnie glikemii na czczo, co z kolei prowadzi do „ujawnienia się” cukrzycy [12, 14, 16, 17].

DeFronzo [12] wskazuje, że w patogenezie i rozwoju cukrzycy typu 2 bierze udział osiem elementów powodujących narastanie hiperglikemii, nazwanych przez autora „złowieszczym oktetem” (rys. 1):

- 1) zwiększona produkcja glukozy w wątrobie (ang. *hepatic glucose production*, HGP) na skutek intensyfikacji procesu glukoneogenezy, wynikającej z niewrażliwości tkanek wątroby na działanie insuliny;
- 2) zwiększenie podstawowego stężenia glukagonu u chorych z cukrzycą typu 2 oraz wpływ pozostałych czynników na zwiększenie sekrecji tego hormonu przez komórki α trzustki;
- 3) zmniejszenie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki;
- 4) osłabiony efekt inkretynowy, wynikający z zaburzeń w wydzielaniu inkretyn: zmniejszenie sekrecji peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1) oraz upośledzenie działania glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego (ang. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP), co prowadzi do zwiększenia wydzielania glukagonu oraz zaburzeń supresji HGP;
- 5) zwiększona lipoliza, wynikająca z niewrażliwości adipocytów na antylipolityczne działanie insuliny, co z kolei prowadzi do zwiększenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy i lipotoksyczności;
- 6) zwiększona reabsorpcja glukozy w nerkach na skutek aktywacji kotransporteru glukozowo-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) i wzrostu pojemności reabsorbcyjnej dla glukozy;
- 7) zmniejszony wychwyt glukozy przez wątrobę i mięśnie;
- 8) dysfunkcja neurotransmitera w ośrodkach regulacji apetytu wskutek przewlekłej hiperinsulinemii.



Rysunek 1. „Złowieszczy oktet” [12]

Jak już wspomniano, dużą rolę w patogenezie cukrzycy typu 2 odgrywają dieta i aktywność fizyczna. Vasquez i in. [18] wskazują także na związek między wysokim wskaźnikiem masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) a zwiększeniem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Ponadto na rozwój cukrzycy mają także wpływ preferencje żywieniowe: spożywanie dużej ilości nasyconych kwasów tłuszczowych, spożywanie pokarmów bogatych w tłuszcze, niskie spożycie błonnika czy nadmierne spożycie produktów zawierających cukry proste [10, 19, 20].

Badania prowadzone przez Malika i in. [21] oraz Immamurę i in. [22] wskazują także na wysoką korelację między spożyciem słodzonych napojów gazowanych oraz występowaniem cukrzycy typu 2, natomiast raport WHO [10] wskazuje na zwiększenie ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 u nałogowych palaczy tytoniu.

Dane literaturowe pokazują także, iż na późniejszy rozwój cukrzycy typu 2 mogą mieć wpływ nawyki żywieniowe utrwalone w okresie wczesnego dzieciństwa, a ponadto inne czynniki występujące w okresie pre- i postnatalnym, takie jak: słaby rozwój płodu, niska masa urodzeniowa i szybki wzrost dziecka, wysoka masa urodzeniowa i in. [12, 23, 24].

Przez wiele lat cukrzyca typu 2 była uważana za cukrzycę wieku dorosłego, lecz w ostatnich latach obserwuje się ją także u dzieci [10].

3. Podatność komórek β na stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny to zaburzenie równowagi między natężeniem procesów oksydacyjnych, indukujących powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT) oraz przeciwdziałającym temu zjawisku mechanizmom obrony antyoksydacyjnej [25, 26].

RFT wykazują destrukcyjne działanie na organizm. Wywołują one szereg różnych procesów: utlenianie lipidów (lipoperoksydacja), białek (agregacja i denaturacja),

nukleotydów i cukrów, co w konsekwencji przyczynia się do niszczenia struktur komórkowych i całych komórek. Toksyczne produkty reakcji utleniania, poprzez uszkodzanie błon komórkowych, wykazują działanie cytostatyczne i cytotoksyczne, co prowadzi z kolei do śmierci komórki na drodze nekrozy lub apoptozy [16, 25].

Komórki β trzustki są szczególnie wrażliwe na działanie endogennego lub egzogenego stresu oksydacyjnego, który przyczynia się do ich dysfunkcji, a w konsekwencji także do ich śmierci [26]. Mitochondria są głównym źródłem wewnątrzkomórkowych RFT. W mitochondrialnym łańcuchu oddechowym tworzy się reaktywny anion ponadtlenkowy (O_2^-). Rodnik ten może ulegać dalszej przemianie w komórkach β w nadtlenek wodoru (H_2O_2) w wyniku działania dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) [27]. Katalaza (CAT) i peroksydaza glutationowa (GPX) mogą neutralizować H_2O_2 , jednak, z racji faktu, iż komórki β posiadają bardzo niskie poziomy Cu,Zn-SOD , Mn-SOD , CAT i GPx w porównaniu z innymi komórkami w organizmie [28], są bardziej podatne na stres oksydacyjny. Ponadto reaktywne aldehydy, które mają dłuższy okres półtrwania niż wspomniane powyżej rodniki, są uważane za „drugie przekaźniki wolnych rodników” biorące udział w reakcjach β komórek na stres oksydacyjny [29].

Jak wskazuje literatura, stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę zwłaszcza w rozwoju powikłań naczyniowych cukrzycy. Jak już wspomniano, długotrwała hiper-glikemia, wskutek uszkodzenia nabłonka naczyń krwionośnych, wywołuje stan zapalny prowadzący do zwiększenia stężenia wolnych rodników, a insulinooporność, będąca podstawą etiologiczną cukrzycy typu 2, upośledza wytwarzanie enzymów antyoksydacyjnych (SOD, CAT, GPx). Wszystkie te aspekty prowadzą do zwiększenia podatności tkanek na destrukcyjną działalność wolnych rodników, zwiększenia natężenia stresu oksydacyjnego i w konsekwencji rozwoju naczyniopochodnych powikłań cukrzycy typu 2 [5-7, 16, 30-33].

3.1. Wolne rodniki

Wolne rodniki to atomy lub cząsteczki zawierające niesparowane elektrony. Mogą one powstawać na skutek oddziaływania czynników zewnętrznych, takich jak np. promieniowanie jonizujące, ale głównym ich źródłem są fizjologiczne procesy zachodzące w żywym organizmie, zwłaszcza te związane z przemianami łańcucha oddechowego [25, 34-36].

Jedną z najbardziej charakterystycznych reaktywnych form tlenu jest anionorodnik ponadtlenkowy (O_2^-), powstający w sposób ciągły podczas transportu elektronów lub protonów wodorowych na cząsteczkę tlenu poprzez przenośniki białkowe w łańcuchu oddechowym [36].

Głównym źródłem wolnych rodników w łańcuchu oddechowym są protony wodoro-owe oraz elektrony opuszczające łańcuch oddechowy, co z kolei prowadzi do redukcji tlenu na drodze procesu jednoelektronowego, prowadząc do wytworzenia wolnych rodników tlenowych. Najważniejszymi kompleksami odpowiadającymi za „przeciek” elektronów są: kompleks I (dehydrogenaza NADH) oraz ubichinon, przenoszący elektrony między dehydrogenazą NADH na kompleks cytochromów bcl. Oprócz tego w tworzeniu wolnych rodników udział mają także enzymy mitochondrialne [36-38].

Dalsze etapy redukcji tlenu prowadzą do powstawania innych wolnych rodników: rodnika wodoronadtlenkowego (HO_2^\cdot) czy rodnika hydroksylowego (HO^\cdot). Szczególnym rodnikiem o dużej reaktywności, a co za tym idzie, o dużym znaczeniu biolo-

gicznym, jest rodnik hydroksylowy. Jego reakcje polegają na odrywaniu atomów wodoru od atakowanych cząsteczek, co z kolei prowadzi do uszkodzenia struktur komórkowych [36, 38].

Oprócz wspomnianego już wyżej łańcucha oddechowego jako głównego, endogenego źródła wolnych rodników, należy zwrócić uwagę na dodatkowe ich źródła, takie jak: eozynofile, neutrofile, monocyty czy makrofagi. Do czynników egzogennych natomiast należy dodać także nieprawidłową dietę, palenie tytoniu czy spożywanie alkoholu [38].

3.2. Podwójna rola sygnałowa reaktywnych form tlenu w komórkach β trzustki

Podobnie jak w przypadku innych typów komórek, dynamiczne zmiany w poziomach ATP i wytwarzaniu RFT przez metabolizm glikolityczny i oddechowy stanowią kluczowy metabolizm energetyczny, będący podstawą także w przypadku sygnalizacji komórek β [39]. Początkowo sądzono, że RFT są produktami ubocznymi metabolizmu mitochondriów w oddychaniu, jednakże obecnie uważane są za istotne elementy licznych szlaków sygnalizacyjnych, regulujących różnorodną odpowiedź komórkową [40, 41]. Przykładowo, H_2O_2 jest rozpoznawany jako wszechobecny przekaźnik wewnątrzkomórkowy, a liczne cząsteczki sygnałowe zaangażowane w wydzielanie insuliny w komórkach β zostały uznane za jego dalsze cele. Stąd H_2O_2 pochodzący z metabolizmu glukozy stanowi jeden z sygnałów metabolicznych wydzielania insuliny [39].

Niemniej jednak nadmierna i/lub długotrwała produkcja RFT może zagrozić integralności i fizjologicznym funkcjom makrocząsteczek oraz przyczynić się do aktywacji mechanizmów w patogenezie cukrzycy [42]. Wykazano, że wysokie poziomy H_2O_2 dezaktywują mitochondria i zmieniają sygnały mitochondrialne regulujące wydzielania insuliny [43]. Przejściowa ekspozycja komórek β na stres oksydacyjny przerywa transdukcję sygnałów łączących metabolizm glukozy z wydzielaniem insuliny [44]. Głównym składnikiem obrony komórkowej przed toksycznością RFT jest czynnik transkrypcyjny związany z czynnikiem 2 [ang. *nuclear factor erythroid 2 (NF-E2)-related factor 2 (Nrf2)*], który w odpowiedzi na podwyższony poziom RFT indukuje transkrypcję wielu enzymów antyoksydacyjnych [45]. Chociaż działanie Nrf2 jest konieczne dla właściwej homeostazy oksydacyjno-redukcyjnej, może również osłabić mechanizmy sygnałowe RFT [46]. Co ciekawe, nadmierna aktywność przeciwutleniaczy w komórkach β powoduje rozregulowanie wydzielania insuliny [47].

Istotną rolę w proliferacji, przeżyciu i funkcji komórek β pełnią czynniki transkrypcyjne trzustkowo-dwunastnicze: czynnik 1 promotora insuliny (ang. *pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX1*), białka FOX (*forkhead box O, FOXO*) i białko rozprzęgające mitochondrialne 2 (ang. *mitochondrial uncoupling protein 2, UCP2*). Białka te są szczególnie wrażliwe na podwyższony poziom RFT [48]. Stres oksydacyjny reguluje również aktywność FOXO poprzez różne modyfikacje potranslacyjne (tj. fosforylację, acetylację i ubikwitynację) [49]. Wykazano, że podwyższone poziomy RFT prowadzą do aktywacji FOXO, który reguluje transkrypcję genów przeciwutleniaczy [50]. Podobnie UCP2, który działa jako czujnik molekularny i supresor O_2^- pochodzenia mitochondrialnego, jest również uważany za negatywny regulator uwalniania insuliny [51]. Wykazano ponadto, że nadekspresja GPx w komórkach β może zapobiegać utracie

V-maf mięśniowego homologa onkogenu włókniakomięsaka (ang. *V-maf musculo-aponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A*, MafA) i chronić komórki przed przewlekłą dysfunkcją wywołaną hiperglikemią [52]. RFT mogą ingerować w ten mechanizm poprzez dezaktywację MafA i tym samym narażać ten mechanizm obronny [53].

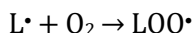
3.3. Proces lipoperoksydacji

Cukrzyca typu 2 powoduje zaburzenia w profilu lipidowym organizmu, w wyniku czego komórki są bardziej podatne na proces lipoperoksydacji [54]. Peroksydacja lipidów (lipoperoksydacja) jest wielorodnikowym procesem utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz innych lipidów, w wyniku którego powstają nadtlenki tych związków. Proces ten składa się z trzech faz: inicjacji, propagacji oraz terminacji [35, 38].

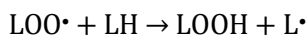
Inicjacja lipoperoksydacji polega na oderwaniu atomu wodoru od reszty wielonienasyconego kwasu tłuszczowego, wchodzącej w skład fosfolipidu (głównego składnika budulcowego błon komórkowych). Najczęściej proces ten inicjowany jest przez rodnik hydroksylowy (HO^\bullet), ale zdolne są do tego również: rodnik nadtlenkowy (LOO^\bullet), alkoksylowy (LO^\bullet) bądź alkilowy (L^\bullet) (L – cząsteczka nienasyconego kwasu tłuszczowego). Oprócz wymienionych rodników, lipoperoksydację mogą inicjować także ozon, tlenek i dwutlenek azotu oraz tlenek siarki [35, 55].

Podczas inicjacji peroksydacji lipidów cząsteczka kwasu tłuszczowego przekształcana jest w wolny rodnik alkilowy (L^\bullet). W wyniku utraty elektronu następuje przegrupowanie wiązań podwójnych, co w konsekwencji prowadzi do powstania, nieprzeździelonych atomem węgla, wiązań sprzężonych. W naturalnie występujących nienasyconych kwasach tłuszczowych wiązania sprzężone nie pojawiają się, toteż są one oznaką przebiegu procesu lipoperoksydacji [35, 55, 56].

Prolongacja (propagacja) jest to reakcja, podczas której wolne rodniki alkilowe (L^\bullet) wchodzi w reakcję z tlenem, tworząc wolne rodniki nadtlenkowe (LOO^\bullet):

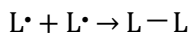


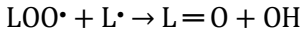
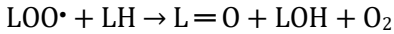
Powstałe w ten sposób rodniki nadtlenkowe mają zdolność odrywania protonów wodorowych od kolejnych cząsteczek wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LH):



Powyższa reakcja prowadzi do powstania nadtlenku kwasu tłuszczowego (LOOH) oraz kolejnego rodnika alkilowego (L^\bullet). Rodnik ten atakuje kolejną cząsteczkę nienasyconego kwasu tłuszczowego, a taki cykl reakcji może powtarzać się wielokrotnie, aż do momentu terminacji. Może to doprowadzić do przekształcenia w nadtlenek nawet kilkuset cząsteczek kwasów tłuszczowych [35, 55, 56].

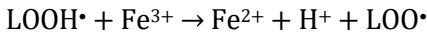
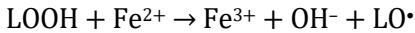
Terminacja procesu lipoperoksydacji zachodzi wówczas, kiedy między wolnymi rodnikami zachodzi tzw. rekombinacja wolnych rodników – reakcja prowadząca do powstania produktu, który nie jest wolnym rodnikiem. Terminacja może obejmować reakcję między dwoma wolnymi rodnikami alkilowymi, nadtlenkowymi lub różnymi, występującymi w układzie:





Produktami terminacji są dimery fosfolipidów oraz okso- lub hydrokwasy tłuszczowe (zmodyfikowane cząsteczki fosfolipidów). W żywych komórkach peroksydacja zachodzi także w błonach zawierających również białka. Na skutek takiej reakcji powstają wolne rodniki białkowe, mogące uczestniczyć w reakcji terminacji, tworząc mieszane połączenia białkowo-lipidowe [35, 55, 56].

Jedną z komplikacji procesu peroksydacji lipidów jest zjawisko reinicjacji, które polega na rozkładzie nierodnikowych produktów lipoperoksydacji, co z kolei prowadzi do powstania, po raz kolejny, produktów wolnorodnikowych. Reinicjacja jest początkowana przez jony metali, głównie żelaza i miedzi:



Dalsze przemiany produktów lipoperoksydacji prowadzą do rozpadu reszt wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i ich fragmentacji. Jednym z głównych produktów jest dialdehyd malonowy (MDA). Oprócz niego powstają także inne aldehydy i hydroksyaldehydy oraz węglowodory [16, 35].

Dialdehyd malonowy wykazuje się dużą aktywnością biologiczną. Ma działanie cytotoksyczne, mutagenne i rakotwórcze. Ponadto ma właściwości miazdźcogenne oraz posiada zdolność do inaktywacji enzymów. Poza tym MDA modyfikuje właściwości fizyczne błon komórkowych, zaburza funkcjonowanie komórek, a w konsekwencji prowadzi do dysfunkcji poszczególnych narządów.

Całkowite stężenie MDA można oznaczyć i wykorzystać jako wskaźnik długotrwałego stresu oksydacyjnego. Opracowano prostą i wysoce czułą metodę spektrofotometryczną do oznaczania substancji reagujących z kwasem 2-tiobarbiturowym (ang. *2-thiobarbituric acid reactive substances*, TBARS) jako markera peroksydacji lipidów. Metoda wykorzystuje reakcję między dialdehydem malonowym (MDA) i kwasem 2-tiobarbiturowym (ang. *2-thiobarbituric acid*, TBA) w środowisku lodowatego kwasu octowego, która charakteryzuje się precyzją, dużą powtarzalnością i czułością w ilościowym oznaczaniu MDA, na podstawie której można wnioskować o intensywności procesu lipoperoksydacji w organizmie [57].

3.4. Stres oksydacyjny indukowany w hiperglikemii

Podwyższony poziom glukozy we krwi przyczynia się do powstawania RFT w różnych tkankach, a także do powstawania tzw. „pamięci hiperglikemicznej/glikemicznej”. „Pamięć glikemiczna” to termin określający dalszy postęp uszkodzenia tkanek, który utrzymuje się po zniesieniu hiperglikemii i osiągnięciu normoglikemii. Zjawisko to zostało częściowo wyjaśnione na podstawie utrzymujących się zmian epigenetycznych wywołanych przez wytwarzanie RFT w szlakach mitochondrialnych w stanie hiperglikemii. Wykazano, że RFT indukują długotrwałą monometylację reszty lizyny histonowej H3K4 w proksymalnym promotorze podjednostki p65 czynnika jądrowego kappaB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF-κB), co w konsekwencji prowadzi do trwałego wzrostu ekspresji

genu p65 i dalszej ekspresji genów prozapalnych zależnych od p65. Z drugiej strony, nadprodukcja RFT wywołana hiperglikemią może powodować demetylację H3K9, zmniejszając w ten sposób hamowanie ekspresji genu p65 i działając synergicznie z innymi zmianami epigenetycznymi, które mogą przyczyniać się do wystąpienia cukrzycy [40, 58, 59].

Istnieją cztery główne ścieżki metaboliczne, na które wpływa nadprodukcja RFT wywołana hiperglikemią: (1) aktywacja izoform kinazy białkowej C (PKC), (2) zwiększony przepływ glukozy w szlaku heksozaminy i zwiększony przepływ glukozy oraz innych cukrów przez szlak polioliowy, (3) zwiększone tworzenie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE), (4) zwiększona ekspresja receptora dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji (ang. *receptor for advanced glycation end products*, RAGE) i jego aktywujących ligandów [60].

Oprócz wyżej wymienionych bezpośrednich skutków działania RFT, równie ważne są efekty pośrednie, spowodowane kowalencyjnymi modyfikacjami białek przez reaktywne związki karbonyłowe (ang. *reactive carbonyl compounds*, RCC). Mianowicie: w przeciwieństwie do bardzo krótkiego okresu półtrwania RFT, który mieści się w zakresie nanosekund i milisekund, RCC są bardziej stabilne i mają średni okres półtrwania wynoszący od minut do godzin [61]. Ze względu na swoją wyższą stabilność, nienaladowane RCC mogą „uciec” z komórek i reagować ze strukturami pozakomórkowymi, a zatem stać się bardziej szkodliwe niż RFT. RCC mogą modyfikować makrocząsteczki i zmieniać szlaki sygnalizacji komórkowej. RCC powstają w wyniku samoutleniania węglowodanów, lipidów lub aminokwasów. Te z RCC, które mogą modyfikować białka lub lipidy wytwarzające produkty końcowe zaawansowane glikacji (ang. *advanced glycation end products*, AGE), powstają w wyniku samoutleniania węglowodanów i obejmują glioksal, metyloglioksal i aldehyd glikolowy [62]. Kluczowy mechanizm działania AGE w zmianie ekspresji genów został opisany już we wcześniejszych badaniach [63]. AGE wiążą się z receptorem RAGE na powierzchni komórki i indukują fosforylację kinazy białkowej C, a następnie aktywację oksydazy NADPH, która prowadzi do nadmiernego wewnątrzkomórkowego tworzenia RFT i aktywacji kluczowych czynników transkrypcyjnych, takich jak NFκB i AP1, które powodują liczne patologiczne zmiany w ekspresji genów [64]. Ponadto zasugerowano, że AGE mogą pogarszać funkcję β komórek u pacjentów z długotrwałą hiperglikemią [65]. Szlak sygnałowy RAGE jest również zaangażowany w dodatnią regulację współczynnika szoku cieplnego 1 (ang. *heat shock factor 1*, HSF1) [66], który reguluje transkrypcję białek szoku cieplnego (HSP), chroniących białka narażone na nieenzymatyczne modyfikacje. Dlatego dostępne dane sugerują, że HSP mogą mieć zasadnicze znaczenie w zapobieganiu insulinooporności w otyłości [67].

RCC utworzone przez peroksydację lipidów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) to wodoronadtlenki i endonadtlenki, które dalej ulegają fragmentacji i wytwarzają różnorodne półprodukty RCC [61]. Najbardziej reaktywnymi RCC pochodzącymi z PUFA są α, β-nienasycone aldehydy, takie jak 4-hydroksylo-trans-2-nonenal (HNE) i akroleina, a następnie dialdehydy, takie jak dialdehyd malonowy (MDA) i ketoaldehydy, takie jak 4-okso-trans-2-nonenal (ONE) [57]. Niektóre z nich, w szczególności HNE, mogą być zatrzymywane w błonach komórkowych ze względu na ich właściwości liofilowe. Mogą również poruszać się

w komórce i między komórkami, nawet jeśli są skoniugowane z białkami lub peptydami [68]. Coraz więcej dowodów wskazuje, że HNE może wywoływać insulinooporność, tym samym ujawniając jego ważną rolę w patogenezie cukrzycy [69]. Grupy nukleofilowe w makrocząsteczkach, takie jak aminofosfolipidy lub niektóre ugrupowania aminokwasów, są wrażliwe na RCC, co powoduje ich modyfikację poprzez tworzenie wiązań poprzecznych i adduktów. Nazywane są produktami końcowymi zaawansowanej lipoksydacji (ang. *advanced lipid peroxidation end products*, ALEs) [61]. Różne addukty ALE, takie jak HNE-His i akroleina-Lys, mogą być tworzone przez reakcję RCC z miejscami nukleofilowymi białek (tj. His, Cys, Lys lub Agr).

Jak dotąd dostarcza się coraz więcej dowodów na to, że reaktywne aldehydy pochodzące z PUFA odgrywają również ważną rolę w sygnalizacji komórkowej, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych [70]. Aldehydy pochodzące z PUFA mogą bezpośrednio zmieniać szlaki sygnalizacji komórkowej poprzez zakłócanie funkcji różnych czynników transkrypcyjnych. Wykazano, że HNE i akroleina hamują NFκB, podczas gdy przez fosforylację c-Jun aktywują AP-1 [71]. Zarówno NFκB, jak i AP1 są odpowiedzialne za ekspresję cytokin prozapalnych i przyczyniają się do propagacji powikłań cukrzycowych.

Co więcej, RCC pochodzące z PUFA, takie jak MDA, HNE i akroleina, mogą reagować z egzocyklicznymi grupami zasad DNA, dając różne produkty alkilowane. Najczęściej modyfikowaną zasadą DNA jest guanina, która w reakcji z RCC pochodzącym z PUFA może dawać etenoaddukty, takie jak MDA-dG [61]. Demozay i współpracownicy w 2008 r. wykazali, że egzogennie dodany HNE do mysich adipocytów 3T3-L1 powodował oporność na insulinę, zwiększając degradację białek receptora insuliny IRS-1/IRS-2. Wykazano również, że neutralizacja HNE poprzez ekspresję dehydrogenazy formaldehydu (ang. *formaldehyde dehydrogenase*, FaldDH) w komórkach, częściowo przywraca indukowaną insuliną fosforylację tyrozyny IRS-1 i nieprawidłowe odpowiedzi metaboliczne wywołane przez HNE [72].

Patofizjologiczne powiązanie HNE z cukrzycą typu 2 wykazano również w badaniu klinicznym dotyczącym analizy związków między peroksydacją lipidów w mięśniach szkieletowych, zawartością lipidów wewnątrzkomórkowych i wrażliwością na insulinę u dziewięciu osób wrażliwych i opornych na insulinę, a także u pacjentów z cukrzycą typu 2 [73]. Mianowicie: addukty białkowe HNE były 1,6-krotnie podwyższone u dorosłych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z dorosłymi wrażliwymi na insulinę, podczas gdy dorośli oporni na insulinę wykazywali poziomy pośrednie. Ponadto zawartość lipidów wewnątrzkomórkowych była zwiększona 4,0- i 1,9-krotnie u pacjentów z cukrzycą typu 2 i insulinoopornością, odpowiednio – w porównaniu z osobami wrażliwymi na insulinę. Jednak karbonylowe pochodne białek nie różniły się między grupami i nie korelowały z innymi zmiennymi. Badanie wykazało, że stężenie adduktów białkowych HNE w mięśniach szkieletowych jest powiązane z nasileniem insulinooporności u ludzi i że peroksydacja lipidów w mięśniach może być zaangażowana w rozwój insulinooporności [73]. Odkrycia te potwierdzają ogólne koncepcje patofizjologii peroksydacji lipidów w oparciu o efekty sygnalizacyjne HNE i jego wysokie powinowactwo do wiązania się z białkami i peptydami, powodując ich nieenzymatyczne modyfikacje struktury i funkcji [74].

Cukrzyca kwasica ketonowa (ang. *diabetic ketoacidosis*, DKA) jest niebezpiecznym powikłaniem cukrzycy i wiąże się z obniżonymi poziomami SOD w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi [75]. Ponadto DKA jest również zaangażowana w przewlekłe powikłania encefalopatii cukrzycowej, które mogą być związane z błędnym kołem stresu oksydacyjnego i wtórnym uszkodzeniem mózgu. Przykładowo DKA jest związana ze zwiększonym poziomem HNE, 8-hydroksyguanozyny (8OHG) i hemooksygenazy-1 (HO-1) w neuronach piramidalnych hipokampu w przypadku obrzęku mózgu płodu [76].

Dane literatury wykazują, że addukty białkowe HNE gromadzą się również w komórkach śródbłonna i komórkach Schwanna nerwów obwodowych, neuronach, astrocytach i oligodendrocytach rdzenia kręgowego oraz neuronach i komórkach glejowych zwojów korzeni grzbietowych [77]. Hamowanie aktywności polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. *poly(ADP-ribose) polymerase*, PARP) może zmniejszać gromadzenie się adduktów białkowych HNE w nerwach obwodowych, rdzeniu kręgowym i neuronach zwojowych korzenia grzbietowego, wskazując na ważną rolę PARP i HNE w obwodowej neuropatii cukrzycowej [77], podczas gdy wykazano również, że HNE reguluje aktywność reduktazy aldozowej, enzymu szlaku polioloowego związanego z powikłaniami mikronaczyniowymi w przebiegu cukrzycy [78]. Rzeczywiście, szlak karbonylowy i peroksydacja PUFA może aktywować miejscowy stres oksydacyjny w tkankach wrażliwych na uszkodzenia spowodowane cukrzycą, takich jak siatkówka i tkanki aorty [79]. Dane te wskazują nie tylko ogólnie na stres oksydacyjny, ale w szczególności na HNE i pokrewne aldehydy jako ważne czynniki patofizjologii cukrzycy.

4. Wnioski

Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy, stanowiącym ok. 90-95% wszystkich przypadków. Patofizjologia tego schorzenia opiera się na kombinacji czynników genetycznych (predyspozycja do insulinooporności) oraz nakładających się na nie czynników środowiskowych, takich jak nieprawidłowa dieta i niska aktywność fizyczna, które z kolei prowadzą do otyłości. Badania eksperymentalne wykazały powiązanie między otyłością, wysokim BMI, spożywaniem napojów gazowanych czy paleniem tytoniu a występowaniem cukrzycy typu 2.

Drugim elementem w przebiegu choroby, obok insulinooporności, jest związana z nią hiperglikemia, wzbudzająca w organizmie stan zapalny (poprzez niszczenie nabłonka naczyń krwionośnych), co z kolei prowadzi do zwiększenia stężenia wolnych rodników.

W warunkach fizjologicznych organizm jest w stanie przeciwdziałać procesom oksydacyjnym poprzez wydzielanie enzymów antyoksydacyjnych (m.in. SOD, CAT, GPx), natomiast insulinooporność w przebiegu cukrzycy typu 2 wpływa na upośledzenie działalności tych enzymów, co z kolei obniża zdolność antyoksydacyjną organizmu. Wielu badaczy wykazało, że stres oksydacyjny jest jedną z przyczyn powstawania naczyniowych powikłań cukrzycy (m.in. miażdżyca naczyń krwionośnych, zespół stopy cukrzycowej), do czego przyczynia się również, wykazujący działanie cytotoksyczne i kancerogenne, związek będący produktem procesu peroksydacji lipidów – dialdehyd malonowy.

Wiele badań wykazało, że związkami najbardziej narażonymi na działalność wolnych rodników są wielonienasycone kwasy tłuszczowe, występujące w błonach komórkowych, a natężenie procesu lipoperoksydacji jest zdecydowanie wyższe u chorych na cukrzycę typu 2, aniżeli u osób zdrowych. Taką tendencję potwierdziły również badania prowadzone przez autorów niniejszego opracowania (por. [7]).

Reaktywne aldehydy powstające w różnych patofizjologicznych procesach oksydacyjnych, a przede wszystkim związanych z peroksydacją lipidów, pełnią rolę wtórnych przekaźników RFT, przez co mogą mieć duże znaczenie w rozwoju i progresji różnych chorób metabolicznych, w szczególności cukrzycy. Jednakże, aby wyjaśnić pełny mechanizm działania reaktywnych aldehydów pochodzących z PUFA i ich rolę w patofizjologii cukrzycy, potrzebne są dalsze badania.

Wszystkie powyższe argumenty każą stwierdzić, że coraz powszechniej występująca cukrzyca, zwłaszcza cukrzyca typu 2, powoduje szereg niekorzystnych powikłań, zwłaszcza na poziomie molekularnym. Powikłania te rzutują na funkcjonowanie całego organizmu, wywołując w dalszej kolejności w innych układach organizmu schorzenia mogące powodować śmierć.

Literatura

1. Gumprecht J. (red.), *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*, Diabetologia Praktyczna 3 (A), 2017, s.A1-A16.
2. Kalbarczyk W.P. (red.), *Cukrzyca – Gdzie jesteśmy? Dokąd Zmierzamy?*, Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, 2018, s. 21-30.
3. Sena C., Pereira A., Seica R., *Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease*, Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease, 1832(12), 2013, s. 2216-2231.
4. Oh K., Da Som L., Won Kon K., Baek Soo H., Sang Chul L., Kwang Hee B., *Metabolic Adaptation in Obesity and Type II Diabetes: Myokines, Adipokines and Hepatokines*, Int. J. Mol. Sci., 18 (8), 2017.
5. Braunwald E., *Biomarkers in Heart Failure*, N Engl J Med., 358, 2008, s. 2148-2159.
6. Everett B., Brooks M., Vlachos H., Chaitman B., Frye R., Bhatt D., *Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes*. N Engl J Med., 373, 2015, s. 610-620.
7. Szmyjda S., Tkachenko H., Osmólska U., Pyżuk Z., *Lipid peroxidation in the erythrocytes of patients with diabetes mellitus type 2*, [w:] Markina T.Y., Chaplygina A.B., Komisova T.Y., *Natural Science and Education: Current State and Prospects for Development: Proceedings of the Second International Scientific and Practical Conference (20-22 September 2019, Kharkiv)*, 2019, s. 16-21.
8. Cho N. (red.), *IDF Diabetes Atlas. Seventh edition*, 2015, s. 21-34.
9. Stumvoll M., Goldstein B., van Haefen T., *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*, Lancet, 365, 2015, s. 1333-1346.
10. WHO, *Global Report on Diabetes*, 2016, s. 10-31.
11. DeFronzo R., *Lilly Lecture 1987. The triumvirate: b-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM*, Diabetes, 37, 1988, s. 667-687.
12. DeFronzo R., *From the triumvirate to the „ominous octet” a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*, Diabetes, 58, 2009, s. 773-795.
13. Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Nowakowski A., *Incretin hormones in the treatment of type 2 diabetes*, Polish Journal of Endocrinology, 59(4), 2008, s. 322-329.

14. Michael J., James M., Robbins Vinay K., *Pathologic Basis of Disease*, Harcourt Publisher, 2000, s. 902-929.
15. Groop L., Lyssenko V., *Genes and type 2 diabetes mellitus*, Current Diab. Reports 8, 2008, s. 192-197.
16. Ullah A., Khan A., Khan I., *Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review*, Saudi Pharmaceutical Journal, 2015, s. 547-553.
17. Lillioja S., Mott D., Spraul M., *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus*, N. Engl. J. Med., 329(27), 1993, s. 1988-1992.
18. Vazquez G., Duval S., Jacobs D., Silventoinen K., *Comparison of body mass index, waist circumference and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis*, Epidemiologic Reviews, 29, 2007, s. 115-128.
19. WHO, *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation*, WHO Technical Report Series, 2003, s. 916.
20. Ley S., Hamdy O., Mohan V., Hu F., *Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies*, Lancet, 383, 2014, s. 1999-2007.
21. Malik V., Popkin B., Bray G., Despres J., Willett W., Hu F., *Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis*, Diabetes Care, 33, 2010, s. 2477-2483.
22. Imamura F., O'Connor L., Ye Z., Mursu J., Hayashino Y., Bhupathiraju S., Forouhi N., *Consumption of sugar-sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction*, British Medical Journal, 351, 2015, s. 1-12.
23. Harder T., Rodekamp E., Schellong K., Dudenhausen J., Plagemann A., *Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis*, American Journal of Epidemiology, 165, 2007, s. 849-857.
24. Nolan C., Damm P., Prentki M., *Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management*, Lancet, 378, 2011, s. 169-181.
25. Kulbacka J., Sączko J., Chwiłkowska A., *Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek*, Polski Merkuriusz Lekarski, 27, 2009, s. 44-47.
26. Rhodes C.J., *Type 2 diabetes – a matter of beta-cell life and death?*, Science, 307(5708), 2005, s. 380-384.
27. Gurgul E., Lortz S., Tiedge M., Jörns A., Lenzen S., *Mitochondrial catalase overexpression protects insulin-producing cells against toxicity of reactive oxygen species and proinflammatory cytokines*, Diabetes, 53, 2004, s. 2271-2280.
28. Lortz S., Tiedge M., *Sequential inactivation of reactive oxygen species by combined overexpression of SOD isoforms and catalase in insulin-producing cells*, Free Radic. Biol. Med., 34 (6), 2003, s. 683-688.
29. Jaganjac M., Tirosh O., Cohen G., Sasson S., Zarkovic N., *Reactive aldehydes-second messengers of free radicals in diabetes mellitus*, Free Radic. Res., 47 Suppl. 1, 2013, s. 39-48.
30. Fatani S., Abdullatif T., EssamEldin M., Abdalla A., *Lipid peroxidation is associated with poor control of type 2 diabetes mellitus*, Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 10 (2), 2016, s. S64-S67.
31. Lipiński B., *Patophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus*, J. Diabetes its Complications, 15 (4), 2001, s. 203-210.
32. Memisogullari R., Taysi S., Ebubekir B., Capoglu I., *Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus*, Cell Biochemistry & Function, 21(3), 2003, s. 291-296.

33. Mandal M., Varghese A., Gaviraju V., Sangamesh N., Talwar Suttur S., *Impact of hyperglycaemia on molecular markers of oxidative stress and antioxidants in type 2 diabetes mellitus*, *Clinical Diabetology*, 8 (4), 2019, s. 215-222.
34. McNaught A., Wilkinson A., *Compendium of Chemical Terminology*, IUPAC Recommendations, 1997, s. 220-324.
35. Bartosz G., *Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie*, Wyd. PWN, 2003, s. 30-91.
36. Godyń D., *Znaczenie oceny potencjału antyoksydacyjnego w badaniach zwierząt gospodarskich narażonych na stres cieplny*, *Roczniki Naukowe Zootechniki*, 43 (2), 2016, s. 135-145.
37. Potargowicz E., Szerszenowicz E., Staniszevska M., Nowak D., *Mitochondria as a source of reactive oxygen species*, *Postepy Hig Med Dosw*, 59, 2005, s. 259-266.
38. Czajka A., *Reactive oxygen species and mechanisms of body protection*, *Nowiny Lekarskie*, 75 (6), 2006, s. 582-586.
39. Pi J., Bai Y., Zhang Q., Wong V., Floering L.M., Daniel K., Reece J.M., Deeney J.T., Andersen M.E., Corkey B.E., Collins S., *Reactive oxygen species as a signal in glucose-stimulated insulin secretion*, *Diabetes*, 56(7), 2007, s. 1783-1791.
40. Jaganjac M., Cacev T., Cipak A., Kapitanović S., Gall Troselj K., Zarković N., *Even stressed cells are individuals: second messengers of free radicals in pathophysiology of cancer*, *Croat. Med. J.*, 53 (4), 2012, s. 304-309.
41. Zarkovic N., *Roles and Functions of ROS and RNS in Cellular Physiology and Pathology*, *Cells*, 9 (3), 2020, s. 767.
42. Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M., *Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes*, *Endocr. Rev.*, 23 (5), 2002, s. 599-622.
43. Maechler P., Jornot L., Wollheim C.B., *Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells*, *J. Biol. Chem.*, 274 (39), 1999, s. 27905-27913.
44. Li N., Brun T., Cnop M., Cunha D.A., Eizirik D.L., Maechler P., *Transient oxidative stress damages mitochondrial machinery inducing persistent beta-cell dysfunction*, *J. Biol. Chem.*, 284 (35), 2009, s. 23602-23612.
45. Jaganjac M., *Possible involvement of granulocyte oxidative burst in Nrf2 signaling in cancer*, *Indian J. Med. Res.*, 131, 2010, s. 609-616.
46. Giudice A., Montella M., *Activation of the Nrf2-ARE signaling pathway: a promising strategy in cancer prevention*, *Bioessays*, 28(2), 2006, s. 169-181.
47. Lei X.G., Vatamaniuk M.Z., *Two tales of antioxidant enzymes on β cells and diabetes*. *Antioxid. Redox Signal.*, 14(3), 2011, s. 489-503.
48. Zhu Y., Liu Q., Zhou Z., Ikeda Y., *PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration*, *Stem Cell Res. Ther.*, 8(1), 2017, s. 240.
49. Ponugoti B., Dong G., Graves D.T., *Role of forkhead transcription factors in diabetes-induced oxidative stress*, *Exp. Diabetes Res.*, 2012, 939751.
50. Storz P., *Forkhead homeobox type O transcription factors in the responses to oxidative stress*, *Antioxid. Redox Signal.*, 14(4), 2011, s. 593-605.
51. Polonsky K.S., Semenkovich C.F., *The pancreatic beta cell heats up: UCP2 and insulin secretion in diabetes*, *Cell*, 105(6), 2001, s.705-707.
52. Harmon J.S., Bogdani M., Parazzoli S.D., Mak S.S., Oseid E.A., Berghmans M., Leboeuf R.C., Robertson R.P., *Beta-Cell-specific overexpression of glutathione peroxidase preserves intranuclear MafA and reverses diabetes in db/db mice*, *Endocrinology*, 150(11), 2009, s. 4855-4862.

53. Robertson R.P., Harmon J.S., *Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: A case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cell*, Free Radic. Biol. Med., 41(2), 2006, s. 177-184.
54. Pérez-Matute P., Zulet M.A., Martínez J.A., *Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health*, Curr. Opin. Pharmacol., 9, 2009, s. 771-779.
55. Halliwell B., Gutteridge J., *Free radicals in biology and medicine*, wyd. Oxford University Press, 2015, s. 115-266.
56. Matough F., Budin S., Hamid Z., Alwahaibi N., Mohamed J., *The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications*, Sultan Qaboos Univ. Med. J., 12(1), 2012, s. 5-18.
57. Esterbauer H., Schaur R., Zollner H., *Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes*, Free Rad. Biol. Med., 11(1), 1991, s. 81-128.
58. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C., Balcerczyk A., George P., Baker E.K., Calkin A.C., Brownlee M., Cooper M.E., El-Osta A., *Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail*, Diabetes, 58(5), 2009, s. 1229-1236.
59. Giacco F., Brownlee M., *Oxidative stress and diabetic complications*, Circ. Res., 107(9), 2010, s. 1058-1070.
60. Rolo A.P., Palmeira C.M., *Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 212(2), 2006, s. 167-178.
61. Pamplona R., *Advanced lipoxidation end-products*, Chem. Biol. Interact., 192(1-2), 2011, s. 14-20.
62. Miyata T., Sugiyama S., Suzuki D., Inagi R., Kurokawa K., *Increased carbonyl modification by lipids and carbohydrates in diabetic nephropathy*, Kidney Int. Suppl., 71, 1991, s. 54-56.
63. Guo Z.J., Niu H.X., Hou F.F., Zhang L., Fu N., Nagai R., Lu X., Chen B.H., Shan Y.X., Tian J.W., Nagaraj R.H., Xie D., Zhang X., *Advanced oxidation protein products activate vascular endothelial cells via a RAGE-mediated signaling pathway*, Antioxid. Redox Signal., 10(10), 2008, s. 1699-1712.
64. Clynes R., Moser B., Yan S.F., Ramasamy R., Herold K., Schmidt A.M., *Receptor for AGE (RAGE): weaving tangled webs within the inflammatory response*, Curr. Mol. Med., 7(8), 2007, s. 743-751.
65. Lim M., Park L., Shin G., Hong H., Kang I., Park Y., *Induction of apoptosis of Beta cells of the pancreas by advanced glycation end-products, important mediators of chronic complications of diabetes mellitus*, Ann. NY Acad. Sci., 1150, 2008, s. 311-315.
66. Sangle G.V., Zhao R., Mizuno T.M., Shen G.X., *Involvement of RAGE, NADPH oxidase, and Ras/Raf-1 pathway in glycated LDL-induced expression of heat shock factor-1 and plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells*, Endocrinology, 151(9), 2010, s. 4455-4466.
67. Chung J., Nguyen A.K., Henstridge D.C., Holmes A.G., Chan M.H., Mesa J.L., Lancaster G.I., Southgate R.J., Bruce C.R., Duffy S.J., Horvath I., Mestrlil R., Watt M.J., Hooper P.L., Kingwell B.A., Vigh L., Hevener A., Febbraio M.A., *HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105(5), 2008, s. 1739-1744.
68. Schaur R.J., *Basic aspects of the biochemical reactivity of 4-hydroxynonenal*, Mol. Aspects Med., 24(4-5), 2003, s. 149-159.
69. Mattson M.P., *Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders*, Exp. Gerontol., 44(10), 2009, s. 625-633.
70. Zarkovic N., *4-hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes*, Mol. Aspects Med., 24(4-5), 2003, s. 281-291.

71. Page S., Fischer C., Baumgartner B., Haas M., Kreusel U., Loidl G., Hayn M., Ziegler-Heitbrock H.W., Neumeier D., Brand K., *4-Hydroxynonenal prevents NF-kappaB activation and tumor necrosis factor expression by inhibiting IkappaB phosphorylation and subsequent proteolysis*, J. Biol. Chem., 274(17), 1999, s. 11611-11618.
72. Demozay D., Mas J.C., Rocchi S., Van Obberghen E., *FALDH reverses the deleterious action of oxidative stress induced by lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal on insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes*, Diabetes, 57(5), 2008, s. 1216-1226.
73. Ingram K.H., Hill H., Moellering D.R., Hill B.G., Lara-Castro C., Newcomer B., Brandon L.J., Ingalls C.P., Penumetcha M., Rupp J.C., Garvey W.T., *Skeletal muscle lipid peroxidation and insulin resistance in humans*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 97(7), 2012, s. E1182-1186.
74. Negre-Salvayre A., Auge N., Ayala V., Basaga H., Boada J., Brenke R., Chapple S., Cohen G., Feher J., Grune T., Lengyel G., Mann G.E., Pamplona R., Poli G., Portero-Otin M., Riahi Y., Salvayre R., Sasson S., Serrano J., Shammi O., Siems W., Siow R.C., Wiswedel I., Zarkovic K., Zarkovic N., *Pathological aspects of lipid peroxidation*, Free Radic. Res., 44(10), 2010, s. 1125-1171.
75. Shen X.P., Li J., Zou S., Wu H.J., Zhang Y., *The relationship between oxidative stress and the levels of serum circulating adhesion molecules in patients with hyperglycemia crises*, J. Diabetes Complications, 26(4), 2012, s. 291-295.
76. Hoffman W.H., Siedlak S.L., Wang Y., Castellani R.J., Smith M.A., *Oxidative damage is present in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis*, Brain Res., 1369, 2011, s. 194-202.
77. Lupachyk S., Shevalye H., Maksimchyk Y., Drel V.R., Obrosova I.G., *PARP inhibition alleviates diabetes-induced systemic oxidative stress and neural tissue 4-hydroxynonenal adduct accumulation: correlation with peripheral nerve function*, Free Radic. Biol. Med., 50(10), 2011, s. 1400-1409.
78. Schemmel K.E., Padiyara R.S., D'Souza J.J., *Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review*, J. Diabetes Complications, 24(5), 2010, s. 354-360.
79. Pennathur S., Ido Y., Heller J.I., Byun J., Danda R., Pergola P., Williamson J.R., Heinecke J.W., *Reactive carbonyls and polyunsaturated fatty acids produce a hydroxyl radical-like species: a potential pathway for oxidative damage of retinal proteins in diabetes*, J. Biol. Chem., 280(24), 2005, s. 22706-22714.

Proces lipoperoksydacji w przebiegu cukrzycy typu 2

Streszczenie

Cukrzyca jest schorzeniem, które z roku na rok przybiera na sile, a liczba nowych przypadków cały czas wzrasta. 90-95% wszystkich przypadków cukrzycy stanowi cukrzyca typu 2. Z powodu swojej złożonej etiologii, długotrwałego oddziaływania zwiększonego stężenia glukozy we krwi i niezdolności do zapobiegania fluktuacjom glikemii w trakcie długotrwałej choroby, cukrzyca może prowadzić do chronicznych komplikacji, takich jak: zespół stopy cukrzycowej, angiopatie, zaburzenia układu krwionośnego, retinopatie czy neuropatie. Kluczową rolę w przebiegu cukrzycy typu 2 odgrywa stan zapalny i związany z nim stres oksydacyjny, wywołowany przez chroniczną hiperglikemię. Stres oksydacyjny to stan braku równowagi między procesami oksydacji, indukowanymi przez reaktywne formy tlenu, a przeciwdziałającymi mechanizmami obrony antyoksydacyjnej. Najbardziej narażonymi na destrukcyjną działalność wolnych rodników są wielonienasycone kwasy tłuszczowe, będące składnikiem błon komórkowych. Cukrzyca typu 2 zwiększa intensywność procesu lipoperoksydacji poprzez insulinooporność, będącą głównym czynnikiem patofizjologicznym choroby, powodującą obniżenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz długotrwałą hiperglikemię wpływającą na nadmierną produkcję wolnych rodników. Jakkolwiek insulinooporność jest warunkowana genetycznie, to nie bez znaczenia dla rozwoju choroby jest prowadząca do otyłości nieprawidłowa dieta bogata w cukry proste i tłuszcze oraz niska aktywność fizyczna. Badania wskazują, że

proces lipoperoksydacji jest natężony bardziej u osób z cukrzycą typu 2, aniżeli u osób zdrowych, na co wskazuje zwiększenie w surowicy stężenia dialdehydu malonowego (MDA), stanowiącego główny produkt peroksydacji lipidów.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, stres oksydacyjny, lipoperoksydacja, dialdehyd malonowy

Lipid peroxidation in diabetes mellitus type 2

Abstract

Worldwide, the prevalence of diabetes is increasing at an alarming rate. Type 2 diabetes is 90-95% of all diabetes cases. Due to its complex etiology, the long-term effects of increased blood glucose levels, and the inability to prevent glucose fluctuations during long-term disease, diabetes mellitus can lead to chronic complications such as diabetic foot syndrome, angiopathy, cardio-vascular disorders, retinopathies, or neuropathies. Inflammation and the related oxidative stress caused by chronic hyperglycemia play a key role in the etiology of type 2 diabetes. Oxidative stress is a state of imbalance between oxidation processes induced by reactive oxygen species and antioxidant defense mechanisms. The most exposed to the destructive activity of free radicals are polyunsaturated fatty acids, the main components of cell membranes. Diabetes increases the intensity of lipid peroxidation through insulin resistance, which is the main pathophysiological factor of the disease, causing a reduction in the activity of antioxidant enzymes and prolonged hyperglycemia affecting the excessive production of free radicals. Although insulin resistance is genetically determined, improper diets rich in simple sugars and fats, and low physical activity leading to obesity are significant for the progression of the disease. Many studies reveal that the level of lipid peroxidation is higher in individuals with type 2 diabetes than in healthy people, as evidenced by an increase in serum malonic dialdehyde (MDA), the main biomarker of lipid peroxidation.

Keywords: type 2 diabetes, oxidative stress, lipid peroxidation, malonic dialdehyde

Niewydolność serca u osób po 60. r.ż.

1. Wstęp

Starzenie się ludności Polski i Europy jest procesem globalnym, prognozującym, iż w najbliższej perspektywie kilkudziesięciu lat ta tendencja nasili się i w konsekwencji doprowadzi do znaczących zmian w proporcjach osób starszych i ludzi młodych. Dane mówią, że w 2011 r. 11% ogólnoswiatowej populacji było osobami starszymi, czyli po 60. roku życia. Te znaczące zmiany w strukturze wieku przyczynią się do dalszego spadku liczby osób młodych i znacznego wzrostu liczby seniorów. W konsekwencji społeczeństwo musi przygotować się na wzrost zapotrzebowania na opiekę i pomoc osobom w podeszłym wieku [1].

Niewydolność serca to zespół klinicznym, który jest końcowym etapem licznych chorób naczyniowo-sercowych. Niewydolność serca jest stanem patologicznym, gdzie mięsień sercowy nie może przepompować krwi w ilości wystarczającej, aby sprostać zapotrzebowaniu metabolicznemu organów i tkanek [2].

Mimo postępów w dziedzinie medycyny, w szczególności w kardiologii, wdrożenie profilaktyki i nowoczesnych metod leczenia jest wyzwaniem dla krajów wysoko rozwiniętych [2].

2. Epidemiologia

Niewydolność serca stanowi ogólnoswiatowy dylemat i problem zdrowotny. W przeciągu najbliższych 10 lat dynamika zachorowalności na niewydolność serca będzie największa wśród wszystkich chorób należących do schorzeń układu sercowo-naczyniowego. W Polsce liczba chorych wynosi około 750 000, co plasuje kraj na 3. miejscu w kategorii częstości zachorowania na wszystkie schodzenia sercowo-naczyniowe. Warto także zauważyć, iż najczęstszą przyczyną hospitalizacji seniorów po 65. roku życia jest niewydolność serca. Częstość hospitalizacji pacjentów z tą jednostką chorobową wymaga zoptymalizowania Polskiej opieki ambulatoryjnej oraz wprowadzenia nowych rozwiązań przeciwdziałania zapadalności i rozwijania się choroby.

¹ Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Katedra Higieny, Ergonomii i Epidemiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

² Wydział Inżynierii Mechanicznej, Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy.

³ Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁴ Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁵ Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

* corresponding author: prylinska.monika@gmail.com, Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Katedra Higieny, Ergonomii i Epidemiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Jagiellońska 13/15, 85-067 Bydgoszcz.

Poprawienie jakości życia pacjenta z niewydolnością serca stało się priorytetem holistycznego podejścia do leczenia niewydolności serca u osób po 60. roku życia [2].

Niewydolność serca nazwana została „epidemią XXI wieku” [3]. Wiąże się z wysoką zapadalnością, śmiertelnością, liczbą powikłań oraz ogromnym obciążeniem systemu ochrony zdrowia. Jest najkosztowniejszą przyczyną hospitalizacji pacjentów po 60.-65. roku życia [4, 5]. Występowanie HF (ang. *heart failure*), czyli niewydolności serca wzrasta wraz z wiekiem. Długość życia i poprawa skuteczności leczenia HF przyczynia się do zwiększenia ilości chorych na niewydolność serca. Dotyczy to około 2-3% populacji ogółnoświatowej u osób po 60. roku życia, zaś po 80. roku życia może stanowić nawet 12%. Za główną przyczynę dolegliwości w Stanach Zjednoczonych oraz Europie uznaje się nieleczone lub niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatie oraz wady zastawkowe serca [5].

Według Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia, w Polsce niewydolność serca w 2012 roku stała się najczęstszą przyczyną hospitalizacji kobiet i mężczyzn w kategorii chorób sercowo-naczyniowych, a 50% pacjentów z HF w podeszłym wieku jest ponownie hospitalizowanych w przeciągu 6 miesięcy od opuszczenia szpitala. Świadectwem ciągłego pogarszania się stanu zdrowia jest każda kolejna hospitalizacja [5].

Umieralność pacjentów z niewydolnością serca jest bardzo wysoka, sięga prawie 50% pacjentów, którym postawiono diagnozę HF w przeciągu 4-5 lat [5, 6].

3. Niewydolność serca a pacjent geriatryczny

Pacjenci geriatryczni są grupą szczególnie wrażliwą w leczeniu i diagnostyce HF. Rozpoznanie subtelnych zmian w badaniu fizykalnym lub w wywiadzie jest najtrudniejszym i najważniejszym czynnikiem w leczeniu i ocenie tych pacjentów. Objawy są nietypowe w szczególności u pacjentów z:

- zespołem słabości;
- zaburzeniami poznawczymi;
- ograniczeniem ruchomości;
- siedzącym trybem życia;
- licznymi chorobami współistniejącymi – mogą wpłynąć na późniejsze rozpoznanie i pojawienie się objawów HF.

Zjawiskiem charakterystycznym dla osób starszych jest obniżenie aktywności fizycznej, która przyczynia się do zmniejszonego stanu czynnościowego, a w dalszej kolejności do utrudnionej diagnostyki i leczenia do czasu występowania zaawansowanej niewydolności serca.

Utrudniona diagnostyka jest jednym z największych wyzwań medyków. U pacjentów geriatrycznych występują: niedożywienie – głównie z powodów społeczno-ekonomicznych, bezsenność, nowotwory, zaburzenia pamięci, zaburzenia lekowe, psychozy. Do chorób współistniejących mogących przyspieszyć zaostrzenie HF u osób po 60. roku życia można zaliczyć: zakażenia, niedokrwistość, choroby nerek oraz najpowszechniejsze nadciśnienie tętnicze.

U pacjentów geriatrycznych do najczęstszych rozpoznawanych objawów można zakwalifikować zmęczenie, zmianę stanu psychicznego oraz osłabienie i zawroty głowy. Do wczesnych objawów nie można zaliczyć duszności wysiłkowej, ponieważ u seniorów występuje zmniejszona wydolność fizyczna przez czynniki jatrogenne (leki), spadek aktywności, ubytek masy kostnej oraz niedożywienie. Objawy przedmiotowe i podmiotowe są bardzo trudne do interpretacji i wykrycia zwłaszcza u seniorów otyłych [5].

4. Rodzaje niewydolności serca

Niewydolność serca można podzielić ze względu na czas trwania choroby:

- Niewydolność świeżo rozpoznana to taka, która występuje po raz pierwszy. Jest niezależna od szybkości rozwoju objawów.
- Niewydolność przemijająca. Można ją wyróżnić, gdy objawy chorobowe stwierdza się tylko w określonym przedziale czasowym. Na przykład w przypadku ostrej fazy zawału serca.
- Niewydolność przewlekła (stabilna bez zmian nasilenia, pogarszająca się, niewyrównana) w zależności od przebiegu.

Ponadto można wyróżnić HF:

- ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory oraz z umiarkowaną zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;
- prawo- i lewokomorową, uzależnioną od wiodącego zespołu objawów w krążeniu dużym i małym;
- ze zwiększoną pojemnością minutową serca [7].

5. Klasyfikacja niewydolności serca

Tabela 1. Klasyfikacja czynnościowa wg NYHA

Klasa	Opis
Klasa I	Brak ograniczenia aktywności fizycznej, przy czym normalna aktywność nie powoduje duszności, kołatania serca czy zmęczenia
Klasa II	Małe ograniczenie aktywności fizycznej, przy spoczynku nie występują objawy zaś podczas normalnej aktywności pojawiają się duszność, kołatanie serca i zmęczenie
Klasa III	Znaczące ograniczenie aktywności fizycznej. Brak dyskomfortu podczas spoczynku. Mała aktywność powoduje duszność, kołatanie serca i zmęczenie
Klasa IV	Dyskomfort występuje podczas każdej aktywności fizycznej. Objawy HF występują w spoczynku

Źródło: Ponikowski P. i in., *Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku*, Kardiologia polska, 2016, t. 74, nr 10, s.1037-1147

6. Diagnostyka

Diagnostyka pacjenta z niewydolnością serca jest bardzo trudna nie tylko ze względu na liczne objawy mogące występować w tej jednostce chorobowej, ale także liczne choroby współistniejące występujące u osób po 60. roku życia. Proces diagnostyczny pogarsza również otyłość.

Diagnostując HF można posłużyć się badaniami należącymi do grupy badań inwazyjnych oraz nieinwazyjnych:

- Badania nieinwazyjne: elektrokardiogram EKG, echokardiografia (USG serca), RTG klatki piersiowej, badania radioizotopowe, spirometrię, EKG metodą Holtera, badania hematologiczne krwi, badania biochemiczne krwi, ocena funkcji skurczowej LK, rezonans magnetyczny serca, badania wysiłkowe;
- Badania inwazyjne: koronarografia – cewnikowanie serca [8].

7. Wskaźniki demograficzne oraz choroby współistniejące powiązane z HF

Istnieje wiele wskaźników (na przykład demograficznych) oraz chorób współistniejących będących trwale związanych z niewydolnością serca:

- osoby starsze;
- nadciśnienie tętnicze;
- płeć żeńska;
- zespół metaboliczny;
- migotanie przedsionków;
- dysfunkcja nerek;
- otyłość;
- POChP;
- bezdech senny;
- mała aktywność fizyczna;
- nadciśnienie płucne [9].

8. Przyczyny niewydolności serca

Do głównych przyczyn niewydolności serca należy zaliczyć:

- choroby mięśnia sercowego: choroby niedokrwienne serca (choroby dużych naczyń, blizny, zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego, dysfunkcja śródbłonna, mięsień ogłuszony/hibernowany), uszkodzenia toksyczne (substancje psychoaktywne, leki, napromieniowanie, metale ciężkie), uszkodzenia związane z reakcją immunologiczną i zapaleniem (infekcje grzybicze i bakteryjne, niezwiązane z infekcją – choroby autoimmunologiczne), choroby naciekowe, zaburzenia metaboliczne (odżywiania i hormonalne), zaburzenia genetyczne [10];
- zaburzenia obciążenia wstępnego oraz następczego: nadciśnienie tętnicze, choroby zastawek, strukturalne zaburzenia mięśnia sercowego, przewodnienie, zespoły wysokiego rzutu, choroby osierdzia, choroby wsierdzia;
- zaburzenia rytmu serca: bradyarytmie oraz tachyarytmie [9].

9. Objawy podmiotowe oraz przedmiotowe

Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe w HF

Objawy podmiotowe i przedmiotowe w HF	
Podmiotowe	Przedmiotowe
Typowe	
– duszność, – napadowa duszność nocna, – orthopnoe, – obrzęki okołokostkowe, – mniejsza tolerancja wysiłku fizycznego, – znużenie, – męczliwość, – dłuższy czas odpoczynku po wysiłku,	– podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, – trzeci ton serca, – objaw wątrobowo-szyjny, – przemieszczenie uderzenia koniuszkowego,

Mniej typowe	
<ul style="list-style-type: none"> – kaszel nocny, – uczucie pełności, – depresja, – zawroty głowy, – utrata apetytu, – świszczący oddech, – splatanie, – omdlenia, – bendopnea, – kołatanie serca 	<ul style="list-style-type: none"> – utrata masy ciała/wzrost masy ciała, – szmer sercowy, – trzeszczenia nad płucami, – wyniszczenie, – obrzęki obwodowe, – tachykardia, – tachypnoe, – wodobrzusze, – niemierny puls, – skąpomocz, – zimne dystalne części kończyn

Źródło: Ponikowski P. i in., *Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku*, Kardiologia polska, 2016, t. 74, nr 10, s. 1037-1147

10. Rokowanie

Niewydolność serca należy do jednostek chorobowych z bardzo złym rokowaniem. Zwłaszcza gdy zbyt późno zostanie wdrożone optymalne leczenie. U pacjentów hospitalizowanych ze stwierdzonymi objawami w III/IV klasie NYHA, czyli New York Heart Association śmiertelność może sięgać nawet do 40-60% [11].

Rokowanie pacjentów z niewydolnością serca nie jest optymistyczne. Szacuje się, iż w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy umiera około 50% pacjentów. Ponad 90% przypadków są to zgony związane z krańcową niewydolnością serca oraz nagłe zgony sercowe wywołane trwałym częstoskurczem komorowym lub migotaniem komór [8].

11. Leczenie i poprawa jakości życia pacjenta z HF

Niewydolność serca nieleczona lub leczona nieskutecznie wiąże się ze złym rokowaniem. Dlatego postępowanie terapeutyczne oraz odpowiednia profilaktyka są niezbędne, aby osiągnąć sukces w walce z HF. Istnieje konieczność zachowania ciągłości leczenia od hospitalizacji po wypis do domu, dlatego tak ważną rolę odgrywa współpraca między kardiologiem, lekarzem rodzinnym, pielęgniarką i resztą zespołu terapeutycznego [12]. Koniecznym elementem w poprawie jakości życia pacjenta z niewydolnością serca jest utworzenie multidyscyplinarnego zespołu składającego się z: lekarza, pielęgniarki, psychologa, dietetyka oraz fizjoterapeuty. Każdy z członków ma swoje zadania i obowiązki:

- Lekarz. Wstępna diagnostyka, badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe, skierowania do ośrodków specjalistycznych, długotrwała opieka, ustalenie postępowania.
- Pielęgniarka. Edukacja, weryfikacja wiedzy pacjenta, ustalanie terminów wizyt, koordynacja procesu leczniczego, ustalenie dodatkowych konsultacji (dietetyk, psycholog, rehabilitant).
- Dietetyk. Edukacja, ustalenie diety.
- Fizjoterapeuta. Edukacja w zakresie ćwiczeń, wykonanie testu 6-minutowego.
- Psycholog. Pomoc w akceptacji choroby, monitorowanie stanu psychicznego, włączenie bliskich do procesu terapeutycznego, wykonywanie testów, ocenianie jakości życia [13].

Postępowanie niefarmakologiczne. Jednym z rodzajów leczenia niefarmakologicznego jest trening wysiłkowy. Systematyczny wysiłek fizyczny u chorych z niewydolnością serca polepsza tolerancję wysiłku fizycznego, a przy tym wpływa pozytywnie na jakość życia oraz zmniejsza częstość hospitalizacji. Trening fizyczny może także wpływać na czynność rozkurczową serca oraz poprawę wydolności wysiłkowej [14].

Farmakoterapia. Rozpoczęcie leczenia farmakologicznego musi rozpocząć się od rozpoznania stanu klinicznego chorego. Leczenie w niewydolności serca obejmuje zastosowanie: ACEI, MRA, β -blokerów, warlsartanu/sakubitrylu, diagoksyny, leków moczopędnych oraz iwabradyny. Wśród grupy β -blokerów zaleca się wyłącznie metoprololu, bisoprololu, karwedilolu o przedłużonym działaniu. β -blokery oraz ACEI należy stosować jednocześnie, przez ich działanie komplementarne. Iwabradynę należy stosować u pacjentów z rytmem zatokowym [14]. ACEI to grupa leków wpływająca na zwiększenie przeżywalności pacjentów, przy czym zmniejsza objawy, a przede wszystkim częstość hospitalizacji [15].

Zmiana stylu życia. Pierwszoplanowymi zaleceniami mającymi ogromny wpływ na zmniejszenie objawów HF oraz poprawienie jakości życia są zmiany stylu życia:

- regularna aktywność fizyczna z uczestnictwem w programach rehabilitacyjnych;
- kontrolowanie masy ciała, redukcja masy ciała;
- ograniczenie spożycia sodu;
- ograniczenie podaży płynów (1,5-2 l/dobę);
- ograniczenie spożywania alkoholu;
- zaprzestania palenia tytoniu [15].

12. Wnioski

Starzenie się społeczeństwa przyczynia się do poważnych problemów ekonomicznych oraz organizacyjnych, wraz z długością życia seniorów zapotrzebowanie na opiekę oraz leczenie rośnie. Pacjenci geriatryczni dotknięci HF są grupą szczególnie wymagającą ze względu na wielochorobowość, zaburzenia poznawcze, siedzący tryb życia oraz zespół słabości.

Niewydolność serca należy do chorób przewlekłych, gdzie mięsień sercowy nie może pompować wystarczającej ilości krwi, aby zaopatrzyć tkanki i komórki w właściwości odżywcze. Mimo postępów w dziedzinie medycyny oraz kardiologii, niewydolność serca nadal jest chorobą wymagającą od zespołu leczącego dużego doświadczenia i holistycznego podejścia.

Niewydolność serca dzięki swojej dynamice stała się najszybciej rozwijającą się chorobą sercową. Stanowi najczęstszą przyczynę hospitalizacji u osób starszych, a ilość hospitalizacji rośnie wraz z zaawansowaniem choroby i długością jej trwania. HF stałą się „epidemią XXI wieku”. Umieralność pacjentów z HF sięga nawet 50% przy wykryciu choroby w przeciągu 4-5 lat.

Diagnostyka seniora z niewydolnością serca jest utrudniona ze względu na liczne objawy współwystępujące przy innych jednostkach chorobowych. Na HF zapadają głównie osoby starsze, najczęściej płci żeńskiej, z nadciśnieniem tętniczym, otyłością oraz z małą aktywnością fizyczną. Istnieje wiele przyczyn HF, do najczęściej wymienianych należą choroby mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca oraz inne obciążenia chorobowe, jak nadciśnienie tętnicze.

HF należy do chorób ze złym rokowaniem. Ryzyko zgonu wzrasta z późnym wykryciem choroby oraz nieprzestrzeganiem zaleceń terapeutycznych.

Leczenie zawiera elementy terapii farmakologicznej oraz nefarmakologicznej, lecz najważniejszym elementem jest edukacja pacjenta, przybliżenie pacjentowi rodzaju choroby, niepokojących objawów, konieczności stosowania się do zaleceń, które uchronią go przed rozwijaniem się niewydolności serca.

Literatura

1. Adamczyk M.D., *Starzenie się społeczeństwa polskiego wyzwaniem dla zrównoważonego rozwoju*, Zeszyty Naukowe, Organizacja i Zarządzanie/Politechnika Śląska, z. 106, 2017, s. 105-113.
2. Karasek D. i in., *Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy*, Via Medica, t. 3, nr 5, 2008, s. 242-248.
3. Nessler J. i in., *Kompleksowa opieka nad chorymi z niewydolnością serca w Polsce: propozycje rozwiązań organizacyjnych*, Kardiologia Polska Polish Heart Journal, t. 76, nr 2, 2018, s. 479-487.
4. Nessler J. i in., *Stanowisko Grupy Ekspertów dotyczące oceny przydatności oznaczeń peptydów natriuretycznych w niewydolności serca*, Kardiol Pol, t. 76, nr 1, 2018, s. 215-224.
5. Mądra-Gackowska K. i in., *Rola torasemidu w leczeniu niewydolności serca u pacjentów powyżej 65. roku życia (The role of torasemide in the treatment of heart failure in patients over 65 years of age)*, Gerontologia Polska, t. 26, nr 3, 2018, s. 220-225.
6. Michalski T.A., Zujko K., Lisowska A., *Niewydolność serca – niekorzystne rokowanie u pacjenta ze współistnieniem wielu chorób*, Folia Cardiologica, t. 15, nr 4, 2020, s. 312-315.
7. *Niewydolność serca*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.19>, [data dostępu 05.05.2021, godz. 20.35].
8. Szalast A., Pudełko S., *Edukacja i jakość życia pacjentów z niewydolnością serca*, Medycyna Rodzinna, nr 2, 2014, s. 77.
9. Ponikowski P. i in., *Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku*, Kardiologia polska, t. 74, nr 10, 2016, s. 1037-1147.
10. Okrajek M., *Diagnostyka przewlekłej niewydolności serca – studium przypadku pacjenta*, Repozytorium Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2020.
11. Praska-Ogińska A.M., Bednarski J., *Leczenie ostrej niewydolności serca*, Folia Cardiologica, t. 12, nr 3, 2017, s. 306-316.
12. Urbańczuk M., Urbańczuk M., Jaroszyński A., *Pacjent z niewydolnością serca w gabinecie lekarza rodzinnego*, Forum Medycyny Rodzinnej, 2017, s. 270-276.
13. Matyjas K., Lelonek M., *Pacjent z niewydolnością serca w okresie vulnerable phase*, Folia Cardiologica, t. 13, nr 1, 2018, s. 71-78.
14. *Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku*, Kardiologia polska, t. 74, nr 10, 2016, s. 1037-1147.
15. Orzechowski P., Wąsowski M., *Heart failure treatment*, Postępy Nauk Medycznych, nr 5, 2009, s. 329-333.

Niewydolność serca u osób po 60. r.ż.

Streszczenie

Niewydolność serca jest postępującym zespołem objawów, spowodowanym zmniejszoną pojemnością serca. HF należy do przewlekłych schorzeń, czyli trwa przez długi czas i nie ustępuje do śmierci. Społeczeństwo w Europie oraz na całym świecie drastycznie się starzeje. Ilość osób starszych ciągle wzrasta, co powoduje zwiększone zapotrzebowanie społeczeństwa na opiekę i leczenie. Wraz z postępem medycyny przeżywalność osób starszych wzrasta i niesie za sobą liczne choroby oraz deficyty. Celem tego artykułu jest opisanie najnowszych doniesień związanych z niewydolnością serca.

Wyodrębnienie niewydolności serca w pracach badawczych oraz licznych analizach ukazuje globalną skalę problemu. Warto także zauważyć, że niewydolność serca często koreluje z innymi chorobami współistniejącymi i brakiem aktywności fizycznej. Wielochorobowość osób po 60. roku życia przyczynia się do utrudnionego wykrywania niewydolności serca. Wpływ na wykrywalność może także mieć nadwaga oraz leczenie farmakologiczne.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, HF, osoby starsze, senior, osoby po 60. roku życia

Heart failure in people over 60

Abstract

Heart failure is a progressive group of symptoms caused by a reduced heart capacity. HF is a chronic disease, which means that it lasts for a long time and does not go away until death.

Society in Europe and around the world is drastically aging. The number of elderly people is constantly increasing, which causes an increased demand for care and treatment in society. With the advancement of medicine, the survival rate of the elderly increases.

The purpose of this article is to describe the latest reports of heart failure. Distinguishing heart failure in research works and numerous analyzes shows the global scale of the problem. It is also worth noting that heart failure often correlates with other comorbidities and a lack of physical activity. The multi-morbidity of people over 60 years of age contributes to the difficult detection of heart failure, overweight and pharmacological treatment may also affect detection.

Keywords: heart failure, HF, elder people, senior, people over 60 years of age

Choroby sercowo-naczyniowe

1. Wprowadzenie

Choroby sercowo-naczyniowe to obecnie powszechny problem wśród populacji, zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. Przypadłość ta zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych, czyli takich, które rozpowszechnione są na całym świecie i są spowodowane rozwojem cywilizacji. Niestety najwięcej osób w Polsce umiera właśnie z powodu chorób układu krążenia. Statystyki jednoznacznie pokazują, iż na choroby sercowo-naczyniowe umiera więcej mężczyzn aniżeli kobiet. W niniejszej pracy opisano różnego rodzaju choroby sercowo-naczyniowe oraz metody ich leczenia. Opisano najważniejsze czynniki, które mają wpływ na jak największe zmniejszenie prawdopodobieństwa zachorowania na choroby układu krążenia. Poruszono także kwestie anatomii tego układu i roli, jaką spełnia on w organizmie człowieka [1-3].

2. Cel pracy

Celem niniejszego rozdziału monografii było zebranie, w oparciu o najświeższe doniesienia naukowe, najważniejszych zagadnień z zakresu chorób sercowo-naczyniowych.

3. Materiały i metody

Dokonano przeglądu baz danych zawierających publikacje naukowe z dziedziny kardiologii i chorób sercowo-naczyniowych. Głównym kryterium podczas wyszukiwania literatury było skupienie uwagi na jak najświeższych artykułach. Skorzystano z baz danych takich jak: EBSCO, Google Scholar, Reaserch Gate.

4. Budowa i funkcje układu krążenia

Układ krwionośny człowieka jest układem zamkniętym. Nadrzędnym i najważniejszym organem jest serce. Nazywane jest ono „pompą”, ponieważ tłoczy krew do całego organizmu człowieka. Położone jest w śródpiersiu, czyli centralnej części klatki piersiowej. Serce otoczone jest workiem osierdziowym. Jest narządem czterojamowym, bowiem w jego budowie wyróżnić można dwa przedsionki i dwie komory. W ciele

¹ prylinska.monika@gmail.com, Katedra Higieny, Epidemiologii, i Ergonomii, Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

² wiktoriazofiag97@gmail.com, Wydział Inżynierii Mechanicznej, Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy.

³ malgorzata.gajos0904@gmail.com, Katedra Geriatrii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁴ weronika.topka.bydg@gmail.com, Katedra Geriatrii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁵ nataliascierkowska1@gmail.com, Katedra Geriatrii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

ludzkim krew krąży w naczyniach krwionośnych. Na część układu krążenia składają się: tętnice, żyły, a także naczynia włosowate.

Do najważniejszych funkcji układu krwionośnego człowieka zaliczyć można:

- transport tlenu i substancji odżywczych do każdej komórki organizmu;
- odprowadzanie dwutlenku węgla oraz produktów przemiany materii [4, 5].

5. Choroby sercowo-naczyniowe

5.1. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako stan chorobowy, w którym ciśnienie tętnicze krwi stale lub okresowo podwyższa się. Prawidłowe wartości ciśnienia to:

- skurczowe – poniżej 120 mmHg;
- rozkurczowe – poniżej 80 mmHg.

Na rozwój nadciśnienia tętniczego mają wpływ czynniki, takie jak:

- stres;
- zła dieta;
- brak aktywności fizycznej;
- nadużywanie używek;
- starzenie się społeczeństwa;
- płeć.

Nieleczone nadciśnienie tętnicze może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, między innymi uszkodzenia nerek, udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca, retinopatii, choroby wieńcowej, przerostu lewej komory serca. Trzeba bardzo mocno podkreślić, iż zachorowanie na nadciśnienie tętnicze w głównej mierze przyczynia się do rozwoju innych chorób sercowo-naczyniowych. W celu zminimalizowania ryzyka zachorowania na nadciśnienie tętnicze należy przyjrzeć się elementom w swoim stylu życia, które da się zmienić. Wczesne wykrycie choroby i odpowiednia metoda leczenia pod okiem specjalistów pozwala na normalne funkcjonowanie pacjenta w codziennym życiu [1, 6-10].

5.2. Miażdżycza tętnic

Miażdżycza tętnic to kolejna choroba układu krążenia, która zalicza się do chorób cywilizacyjnych. Jest to choroba zapalna, przewlekła. Polega ona na odkładaniu się znaczących ilości cholesterolu, co w konsekwencji prowadzi do tworzenia się tak zwanych blaszek miażdżycowych, które powodują częściowe bądź zupełne zwężenie się tętnic. Do rozwoju miażdżycy przyczyniają się głównie: zła dieta, palenie papierosów, siedzący tryb życia, płeć męska i wiek. Istotną rolę odgrywa również obecność chorób przewlekłych, między innymi: cukrzyca, nadciśnienia tętniczego oraz otyłości. Niektóre z tych czynników jesteśmy w stanie zmienić. Mianowicie chodzi tutaj o modyfikację codziennej diety. Przede wszystkim należy w znacznym stopniu ograniczyć bądź całkowicie wyeliminować tłuszcze pochodzenia zwierzęcego. Istotnym elementem jest także bezstresowy styl życia, niepalenie papierosów, znalezienie w ciągu dnia czasu na jakąkolwiek aktywność fizyczną dostosowaną do naszych możliwości. Obecnie stosuje się wiele sposobów leczenia miażdżycy tętnic. Dobór poszczególnych metod zależy od stopnia jej zaawansowania. Są to na przykład: leczenie farmakologiczne, pomoc fizjoterapeutów, leczenie chirurgiczne. Leczenie farmakologiczne polega na

podawaniu leków moczopędnych czy przeciwplatek. Leczenie fizjoterapeutyczne ma na celu usmierzanie bólu oraz spowolnienie rozwijania się miażdżyc poprzez dostosowanie odpowiednich zabiegów z zakresu kinezyterapii i fizykoterapii oraz, jeśli to możliwe, połączenie ich z umiarkowaną aktywnością fizyczną [2, 11, 12, 22].

5.3. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ, ang. VTE)

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest to schorzenie spowodowane powstaniem skrzepów w żyłach. Jest to bardzo niebezpieczne schorzenie, niejednokrotnie zagrażające zdrowiu i życiu. Choroba ta przyjmuje dwie postaci:

- zatorowość płucną (ang. PE);
- zakrzepicę żył głębokich (ang. DVT).

Z zatorowością płucną mamy do czynienia wówczas, gdy skrzep oderwie się od żyły i przepłynie wraz z krwią do płuc. Szacuje się, iż w krajach UE rocznie na zatorowość płucną choruje 435 000 osób, natomiast na zakrzepicę żył głębokich – 684 000 osób. Statystyki mówią także o śmiertelności blisko około 543 000 ludzi. W Polsce na zakrzepicę żył głębokich choruje 57 000 osób, natomiast na zatorowość płucną – 35 000 osób. Zakrzepica żylna objawia się bólem, obrzękiem, zaczerwienieniem i podwyższoną temperaturą kończyny. W przypadku zatorowości płucnej mamy do czynienia z dusznościami, bólem w klatce piersiowej, utratą przytomności. Należy bardzo mocno podkreślić, iż nieotrzymanie jak najszybciej specjalistycznej pomocy może doprowadzić do zgonu pacjenta. Dlatego bardzo ważne jest, by nie lekceważyć nawet najmniejszych sygnałów, które mogą świadczyć o początkach choroby. Ryzyko zachorowania na ŻChZZ wzrasta wraz z wiekiem. Ponadto wpływ na ryzyko rozwoju choroby mają także:

- przebyte operacje;
- stosowanie antykoncepcji;
- urazy kończyn;
- długotrwałe przebywanie w pozycji siedzącej;
- ciąża;
- palenie papierosów;
- otyłość;
- nowotwory.

W ŻChZZ leczenie obejmuje trzy etapy:

- leczenie początkowe;
- leczenie długoterminowe;
- leczenie przewlekłe.

Metody leczenia przeciwkrzepliwego opierają się na leczeniu farmakologicznym, czyli doborze odpowiednich leków. Warto podkreślić, iż proces ten musi być dostosowany do pacjenta [13-15].

5.4. Żyłaki kończyn dolnych (ŻKD)

Żyłaki kończyn dolnych to kolejna z chorób przewlekłych układu krążenia. ŻKD powstają na skutek modyfikacji w budowie ścian naczyń żylnych. Następuje niewydolność zastawek żylnych, skutkiem czego jest cofanie się krwi żyłnej. Interesującym faktem wydaje się być pewna zależność pomiędzy zakrzepicą żył głębokich a żyłakami

kończyn dolnych. ŻKD jest bowiem jedną z czołowych przyczyn zachorowalności na ZZG. Schorzenie to zostało opisane w podrozdziale 5.3. Wpływ na to mają między innymi: płeć męska, nadmierna waga, zła dieta, brak aktywności fizycznej. Ważnym czynnikiem jest także wiek pacjenta. Wraz z wiekiem wzrasta prawdopodobieństwo zachorowania na ŻKD. Warto w tym miejscu pochylić się nad znaczeniem prawidłowej masy ciała. Nadwaga bowiem ma bardzo negatywny wpływ na stan zdrowia pacjenta, również jeśli chodzi o żyłki kończyn dolnych i zakrzepicę żył głębokich. U pacjentów z nieprawidłową masą ciała, którzy dodatkowo mają żyłki może dojść do ZZG, ponieważ mamy tutaj do czynienia z sytuacją, w której następuje wzrost ciśnienia wewnątrzbrzusznego, co z kolei prowadzi do podwyższenia ciśnienia żylnego w kończynach dolnych. Żyłki kończyn dolnych to, niestety, coraz częstszy problem, z którym borykają się kobiety będące w ciąży. Przyczynia się do tego między innymi spadek częstotliwości wykonywania ćwiczeń fizycznych, przyrost masy ciała, obciążenia genetyczne, rozszerzenie się macicy. Z uwagi na stan, w jakim znajdują się kobiety ciężarne, nie każda metoda leczenia i radzenia sobie z żyłkami kończyn dolnych będzie dla nich odpowiednia. W sytuacji, gdy mamy do czynienia z ZZG u ciężarnych dobrym rozwiązaniem będzie stosowanie opasek uciskowych, na przykład specjalnych rajstop, które mają za zadanie uciskać kończyny. Ponadto zaleca się używanie kremów, które mają w składzie wyciąg z kasztanowca. Efektem aplikowania tego rodzaju produktów jest zwiększenie napięcia ścian naczyń krwionośnych, co wpłynie na zmniejszenie obrzęków. Co ciekawe, dla rozwoju żyłaków kończyn dolnych ma także znaczenie ilość przebytych ciąż oraz odstępy pomiędzy nimi. Warto wspomnieć, iż pomocne w zapobiegnięciu rozwojowi żyłaków będzie regularne podejmowanie aktywności fizycznej oraz prawidłowe odżywianie się [16-18, 20].

6. Czynniki prozdrowotne zapobiegające rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych

6.1. Rola profilaktyki w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym

Pierwszym i nadrzędnym punktem profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych jest uświadamianie pacjentom skutków nieprzestrzegania podstawowych zasad dbania o siebie i swoje zdrowie. Nagłaśnianie prozdrowotnych zachowań, czyli zachęcanie do aktywności fizycznej, lepszego odżywiania, powstrzymywanie się od używek, unikanie w miarę możliwości sytuacji stresowych oraz znalezienie czasu na odpoczynek i relaks może przyczynić się do zmiany nawyków wielu ludzi, a co za tym idzie zmniejszyć statystyki zachorowań na choroby sercowo-naczyniowe. Wszak zdecydowanie najlepszą drogą jest zapobieganie, niżeli eliminowanie skutków wcześniejszego braku dbałości o swoje zdrowie. Istnieje wiele narzędzi, które można w tym celu wykorzystać. Wraz z rozwojem technologii wzrastają możliwości dotarcia do pacjentów. Mowa tutaj oczywiście o sieci komputerowej. W dzisiejszych czasach znaczna większość osób ma dostęp do komputera, smartfonów z dostępem do Internetu, dlatego najlepszy kontakt i najwięcej informacji można przekazać właśnie tą drogą. Największą zaletą tego rodzaju komunikacji jest szybki przekaz oraz znalezienie wiadomości na każdy możliwy temat. Z drugiej zaś strony należy pamiętać, iż nic nie zastąpi kontaktu „twarzą w twarz” [3, 21, 23, 24].

6.2. Rola aktywności fizycznej w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym

Kolejną ważną kwestią jest rola aktywności fizycznej w zapobieganiu chorobom układu krążenia. Wraz z zwiększeniem uprawiania jakiegokolwiek aktywności fizycznej, dostosowanej do swoich możliwości, spada prawdopodobieństwo zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe. Jest to oczywiście jeden z elementów profilaktyki. W praktykowaniu ćwiczeń trzeba być systematycznym. Optymalna ilość treningów to 4-5 razy w tygodniu. Należy wyróżnić korzyści dla organizmu, jakie płyną z regularnego uprawiania ruchu. Są to:

- obniżenie ciśnienia krwi;
- spadek tętna;
- poprawa profilu lipidowego;
- poprawa stężenia hormonów płciowych.

Istotnym faktem jest, iż rodzaj i częstość aktywności fizycznej dostosowuje się do indywidualnych potrzeb pacjenta, to znaczy jego aktualnego stanu zdrowia i sprawności oraz możliwości [1, 19, 24].

6.3. Rola diety w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym

Kolejnym kluczowym elementem w zapobieganiu rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych jest rola prawidłowego odżywiania się. Jak wspomniano w podrozdziale 5.2. zmniejszenie ilości spożywania produktów pochodzenia zwierzęcego, które zawierają bardzo dużo nasyconych kwasów tłuszczowych, jest pomocne w zapobieganiu miażdżycy, jak również innym chorobom układu krążenia. Podobnie jest w przypadku nabiału. Dobrym rozwiązaniem wydaje się wybieranie produktów, które zawierają mniej tłuszczu. Co ciekawe, jedzenie roślin strączkowych (na przykład soi), produktów pełnoziarnistych, orzechów, warzyw i owoców przyczynia się do obniżenia ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Warto tutaj wspomnieć również o leczniczych właściwościach miodu. Stosowanie go w odpowiednich ilościach działa pozytywnie na organizm człowieka. Dzieje się tak za sprawą zawartych w nim składników, między innymi związków fenolowych (działanie przeciwniedorkwienne, przeciwkrzepliwie, przeciwutleniające). Na szczególną uwagę zasługują miód gryczany, a także miód lipowy. Spożywanie pierwszego z wymienionych uniemożliwienie pękania naczyń krwionośnych oraz tworzenia się wybroczyn. Stosowanie drugiego powoduje obniżenie ciśnienia krwi oraz minimalizuje obrzęki. Spożywanie miodu jako dodatku do zbilansowanej diety może skutecznie pomóc w zapobiegnięciu rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych [12, 22, 23].

7. Podsumowanie

Na podstawie przestudiowanej literatury można wyciągnąć wiele interesujących wniosków. Choroby układu krążenia to nadal poważny problem wśród wielu pacjentów. Nie należy bagatelizować pierwszych symptomów, które mogą świadczyć o zachorowaniu na daną chorobę. Jak widać na choroby sercowo-naczyniowe może zachorować każdy, niezależnie od wieku, płci, obecności chorób współistniejących bądź jej braku. W tej sytuacji najrozsądniejszym rozwiązaniem wydaje się znalezienie złotego środka oraz balansu w prowadzeniu dobrego stylu życia. Wszak nie na wszystkie czynniki

ryzyka mamy wpływ, na przykład wspomniane wcześniej w tekście uwarunkowania genetyczne, płeć, wiek. Jednakże prowadzenie zdrowego stylu życia może pomóc zniwelować prawdopodobieństwo zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe w przyszłości. Niezwykle ważne jest przestrzeganie wszystkich zasad, aby cieszyć się zdrowiem na długie lata. Wczesne wykrycie chorób i wczesne dobranie i wprowadzenie odpowiedniego programu leczenia jest gwarantem na uzyskanie zadowalających rezultatów i poprawę jakości życia pacjenta, a przede wszystkim uratowanie jego zdrowia, a nawet życia.

Literatura

1. Jankowski P., *Zasady profilaktyki chorób układu krążenia w 2018 roku*, Kardiologia Inwazyjna, 12(6), 2017, s. 42-48.
2. Bartoszewicz M., Rać M., *Czynniki ryzyka choroby wieńcowej – diagnostyka, leczenie i prewencja*, Hygeia Public Health, 53(3), 2018, s. 253-261.
3. Kolasa J., Krzowski B., Balsam P., Peller M., Grabowski M., *Znaczenie nowoczesnych technologii w edukacji pacjentów kardiologicznych*, Medycyna Faktów, 12(2), 2019.
4. Michalska M., *Modele układu krwionośnego człowieka*, [w:] *Prace doktorantów Wydziału Elektrotechniki i Informatyki Politechniki Lubelskiej. Wybrane zagadnienia z zakresu elektrotechniki i inżynierii biomedycznej*, Dzierżak R., Grądz Ż. (red.), Wydawnictwo Politechniki Lubelskiej, Lublin 2018, s. 80-91.
5. Bochenek A., Reicher M., *Anatomia człowieka, podręcznik dla studentów medycyny, tom III, układ naczyniowy*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
6. Wojciechowska M., Izdebska E., *Profilaktyka nadciśnienia tętniczego*, Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 20(4), 2014, s. 370-373.
7. Stachowska M., Szalbierz H., Szewczyczak M., Biskupska M., *Jakość życia pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze*, Hygeia Public Health, 49(4), 2014, s. 813-819.
8. Kropornicka B., Baczewski B., Szalast E., Krzyżanowska E., Łuczyk R., Nowicka E., Olszak C., Muraczyńska B., Lorencowicz R., *Styl życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym*, Journal of Education, Health and Sport, 6(12), 2016, s. 338-352.
9. Baszczuk A., Koczyński Z., Musiałik K., *Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na świecie i w Polsce*, Forum Zaburzeń Metabolicznych, 5(4), 2014, s. 141-147.
10. Mroczek A., Pawlicki M., Pawlicka M., Bałabuszek K., Misztal Z., *Nadciśnienie tętnicze – epidemiologia i etiologia* [w:] *Nauki przyrodnicze i medyczne: żywienie, sport oraz zdrowie*, Bednarski J., Bajda M. i in. (red), Instytut Promocji Kultury i Nauki Dr Jerzy Bednarski, Lublin 2018, s. 143-151.
11. Dąbek J., Majewski M., Bałys M., Gąsior Z., *Rokowanie chorych z wczesną miażdżycą tętnic wieńcowych w 4-letniej obserwacji*, Annales Academiae Medicae Silesiensis, nr 73, 2019, s. 1-7.
12. Urbańska M., *Rola fizjoterapii w leczeniu miażdżycy*, Zeszyty Studenckiego Ruchu Naukowego Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, 28(2), 2019.
13. Zawilska K., Zawilska K., *Praktyczne aspekty leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej*, Hematologia, 7(3), 2016, s. 231-242.
14. Strzelczyk J., Strzyżewska P., *Profilaktyka i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową*, Kardiologia w Praktyce, 14(3-4), 2020, s. 3-14.
15. Wilkowska A., Kujawska-Danecka H., Hajduk A., *Ryzyko i profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaburzeń psychicznych*, Przegląd badań, Psychiatria Polska, 52(3), 2018, s. 421-435.
16. Fuerst N., Adamczewska K., *Znaczenie aktywności fizycznej i zalecane formy ćwiczeń ruchowych u kobiet w ciąży*, Prace Naukowe Akademii im. Jana Długosza w Częstochowie. Kultura Fizyczna, 16(3), 2017, s. 139-151.

17. Krasiński Z., Aniuikiewicz K., Krasińska A., Krasińska B., Dzieciuchowicz Ł., *Operacje żyłaków – czy niosą za sobą ryzyko zakrzepicy żył głębokich? Porównanie laserowej obliteracji żyły odpiszczelowej i klasycznej safenektomii*, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 13(3), 2017, s. 317-326.
18. Aniuikiewicz K., Krasiński Z., *Czy należy operować żyłaki przed przeprowadzeniem operacji ortopedycznych w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych? Punkt widzenia angiologa*, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 13(2), 2017, s. 186-193.
19. Żarski T., Gorący A., *Aktywność fizyczna w zapobieganiu chorobom układu krążenia (ChUK)*, *Aktywność Fizyczna i Zdrowie*, 12, 2017, s. 1-9.
20. Skorupińska A., Sekuła N., *Zmiany zachodzące w organizmie kobiet w ciąży*, *Kosmetologia estetyczna*, 3(6), 2017, s. 283-286.
21. Woś-Szymanowska A., Bryl N., Szekielda A., Posadzy-Mańczyńska A., *Czynniki psychospołeczne w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia*, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 12(2), 2018, s. 64-69.
22. Frontczak M., Olas B., *Miód i jego składniki chemiczne – rola w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia*, *Kosmos*, 70(1), 2021, s. 115-119.
23. Parol D., Mamcarz A., *Diety roślinne w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego*, *Folia Cardiologica*, 10(2), 2015, s. 92-99.
24. Makowiec-Dąbrowska T., *Wpływ aktywności fizycznej w pracy i życiu codziennym na układ krążenia*, *Forum Medycyny Rodzinnej* 6(3), 2012, s. 130-138.

Choroby sercowo-naczyniowe

Streszczenie

Z chorobami sercowo-naczyniowymi zmagają się wiele osób zarówno w Polsce, jak i na świecie. Zaliczane są one do chorób cywilizacyjnych. W powyższym tekście opisano aspekty ściśle związane z układem naczyniowym. Pierwszy z nich to chęć dostarczenia podstawowych informacji na temat budowy układu krążenia i jego funkcji. W dalszej części rozprawy poruszono zagadnienia związane z chorobami sercowo-naczyniowymi. Opisano wybrane schorzenia oraz sposoby ich zapobiegania. Następnym punktem było opisanie sposobów zapobiegania chorobom układu krążenia. Podkreślono pierwszoplanową rolę profilaktyki i edukacji pacjentów. Ponadto wyodrębniono rodzaje produktów, po które warto sięgać będąc na zakupach oraz te, które lepiej ograniczyć bądź całkowicie wyeliminować z diety. Uwagę skupiono także na roli aktywności fizycznej jako niezbędnego elementu, by poprawić samopoczucie, a przede wszystkim stan zdrowia. Wnioski, które nasunęły się podczas pisania monografii zebrano w podsumowaniu. Podczas pisania powyższej pracy starannie wyselekcjonowano informacje i pod uwagę wzięto najświeższe doniesienia ze świata nauki.

Słowa kluczowe: choroby sercowo-naczyniowe, profilaktyka, układ krążenia

Cardiovascular diseases

Abstract

Cardiovascular diseases are faced by many people both in Poland and worldwide. They are considered to be civilization diseases. This text describes aspects closely related to the vascular system. The first of them is to provide basic information about the structure of the cardiovascular system and its functions. In the following part of the dissertation, issues related to cardiovascular diseases are addressed. Selected diseases were described as well as ways to prevent them. The next point was to describe ways to prevent cardiovascular diseases. The primary role of prevention and patient education was emphasized. Moreover, the types of products, which are worth reaching for while shopping, and those, which are better to limit or completely eliminate from the diet, were distinguished. Attention was also focused on the role of physical activity as a necessary element to improve well-being and health. Conclusions that arose during the writing of the monograph have been gathered in the conclusion. During the writing of this monograph, information was carefully selected and the most recent reports from the world of science were taken into account.

Keywords: cardiovascular diseases, prevention, cardiovascular system

Zespół słabości – ważny problem współczesnej medycyny

1. Wprowadzenie

Starzenie się społeczeństwa w Polsce jest ważnym problemem, który pociąga za sobą poważne konsekwencje społeczno-ekonomiczne [1], a także stanowi wyzwanie dla pracowników systemu opieki zdrowotnej. U chorych w podeszłym wieku częściej występuje zjawisko wielochorobowości i polipragmazji, co wraz ze stanem ogólnym pacjenta musi zostać uwzględnione w procesie podejmowania decyzji diagnostycznych i terapeutycznych [2].

Badania przeprowadzone w ramach interdyscyplinarnego projektu badawczego PolSenior wykazały, że wśród polskich seniorów najczęściej występują takie problemy zdrowotne, jak otępienie oraz zaburzenia depresyjne, co zwiększa ryzyko upadku i związanego z nim urazu, a także przewlekła choroba nerek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, otyłość, niedobór witaminy D oraz dysfunkcja wzroku i słuchu [3].

Zespół słabości, zwany także zespołem kruchości (ang. *frailty syndrome*) jest interdyscyplinarnym zjawiskiem, które wynika z wieloukładowego obniżenia rezerw fizjologicznych, co wiąże się z utrudnioną adaptacją do warunków stresogennych, zaburzeniami regulacji endokrynologicznej oraz dysfunkcją w zakresie odpowiedzi immunologicznej. Wszystkie wspomniane zjawiska wiążą się ze zwiększoną predyspozycją do rozwoju kolejnych niekorzystnych następstw zdrowotnych, większym ryzykiem hospitalizacji, a nawet zgonu. Chory z nasilonym zespołem słabości jest uzależniony od opieki osób drugich, co, w zależności od konkretnej sytuacji, jest wyzwaniem dla rodziny pacjenta lub stanowi obciążenie dla systemu opieki społecznej. Zespołu słabości nie należy utożsamiać z problemem wielochorobowości oraz niesprawności. Zespół słabości cechuje się przede wszystkim subklinicznym obniżeniem rezerw fizjologicznych układów narządów, co prowadzi do większej skłonności do istotnego zaburzenia homeostazy, nawet pod wpływem niewielkiego stresora. Istotą wielochorobowości jest natomiast współistnienie co najmniej dwóch chorób przewlekłych, a więc w przeciwieństwie do zespołu słabości, w tym przypadku musi występować jawna klinicznie dysfunkcja pewnych procesów fizjologicznych. Chory z niesprawnością, mimo iż wymaga

¹ grzegorz.k.jakubiak@gmail.com, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl, Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrz, Wydział Nauk Medycznych w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.farmzabrze.sum.edu.pl.

² n-pawlas@wp.pl, Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrz, Wydział Nauk Medycznych w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.farmzabrze.sum.edu.pl.

³ cieslar1@tlen.pl, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

⁴ astanek@tlen.pl, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

opieki osób drugich, jest w stanie względnie stabilnym, bez tak znacznego ryzyka utraty homeostazy pod wpływem czynnika stresogennego, jak u osoby z zespołem słabości. Problem zespołu słabości najczęściej dotyczy osób po sześćdziesiątym piątym roku życia, natomiast może dotyczyć również osób młodszych [4, 5].

Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury i przedstawienie najważniejszych informacji na temat zespołu słabości w zakresie kryteriów rozpoznania, epidemiologii oraz wybranych zjawisk istotnych w jego etiopatogenezie. Przegląd literatury został przeprowadzony w oparciu o prace indeksowane w bazach PubMed oraz Google Scholar.

2. Kryteria rozpoznania

W 2001 roku Linda Fried zaproponowała kryteria rozpoznania zespołu słabości, które do dzisiaj są powszechnie stosowane: (1) niezamierzony spadek masy ciała (co najmniej 5 kg w ciągu 12 miesięcy); (2) osłabienie, ocenione na podstawie dynamometrycznego pomiaru siły mięśni dłoni, z uwzględnieniem wieku oraz wskaźnika masy ciała (BMI); (3) wyczerpanie, rozpoznane na podstawie skali depresji *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D); (4) spowolnienie chodu, mierzone czasem przejścia dystansu 15 stóp (około 4,6 m) z uwzględnieniem płci i wzrostu; (5) obniżona aktywność fizyczna oceniona na podstawie *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire* (MLTAQ). Zespół słabości można rozpoznać u osoby, która spełnia trzy spośród wymienionych kryteriów. Osoby, które spełniają jedno lub dwa kryteria znajdują się w stanie pośrednim pomiędzy brakiem zespołu słabości a zespołem słabości (ang. *pre-frailty*) [5].

Poza kryteriami Lindy Fried istnieją również inne narzędzia służące do rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania zespołu słabości. Należy do nich *Frailty Index* (FI) oraz wersja skrócona znana pod nazwą *modified Frailty Index* (mFI). Ocena według mFI obejmuje 11 kryteriów, przy czym w przypadku spełnienia jednego chory otrzymuje 1 punkt, zaś w przeciwnym razie 0 punktów. Suma punktów jest następnie dzielona przez 11, a otrzymany wynik oznacza końcową punktację według mFI. Do tych kryteriów należy zależność od innych osób w zakresie spełniania codziennych potrzeb, zaburzenia świadomości oraz rozpoznanie chorób somatycznych, takich jak cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych, a także stan po zawale serca, stan po rewaskularyzacji mięśnia sercowego, stan po przemijającym ataku niedokrwinnym (TIA, ang. *transient ischemic attack*), stan po udarze mózgu z przetrwałym deficytem neurologicznym. Według różnych publikacji za punkt odcięcia dla rozpoznania zespołu słabości uważa się wynik równy co najmniej 0,27 lub 0,4 [6].

Dwa szczegółowo opisane narzędzia służące do rozpoznania zespołu słabości (kryteria Lindy Fried oraz mFI) znacząco się różnią. Ocena według mFI duży nacisk kładzie na choroby somatyczne, które wprost w ogóle nie występują w kryteriach opracowanych przez Lindę Fried. To pokazuje, że w zależności od przyjętych kryteriów w otrzymanych wynikach mogą być rozbieżności oraz sugeruje potrzebę dalszego poszukiwania jednoznacznych, powszechnie akceptowanych kryteriów rozpoznania zespołu słabości.

3. Epidemiologia

W badaniu epidemiologicznym, przeprowadzonym przez badaczy z Danii, w którym uczestniczyło 113 299 osób w wieku powyżej 50 lat pochodzących z krajów europejskich stwierdzono, że ryzyko rozwoju zespołu słabości jest istotnie większe u kobiet niż u mężczyzn [7].

Manfredi i in. przeanalizowali dane pochodzące od 60 816 osób w wieku powyżej 50 lat celem oceny częstości występowania zespołu słabości w Szwajcarii, Izraelu oraz w siedemnastu krajach należących do Unii Europejskiej. Stwierdzono, że w całej badanej populacji zespół słabości rozpoznano u 7,7% osób, a odsetek ten znacznie wzrastał wraz z wiekiem. U osób w wieku 50-64 lata wynosił 3,0%, u osób w wieku 65-74 lata 6,0%, u osób w wieku 75-84 lata 16,0%, zaś u osób wieku 85 lat i więcej 32,8%. Częstość występowania zespołu słabości była największa w takich krajach, jak Portugalia (15,6%), Izrael (14,0%) oraz Polska (13,1%), zaś najmniejsza w Szwajcarii (3,0%), Szwecji (4,2%) i Danii (5,0%). Wśród wszystkich uczestników badania częstość występowania stanu *pre-frailty* wynosiła 42,9% i ten odsetek wzrastał wraz z wiekiem, chociaż wzrost nie był tak dynamiczny jak w przypadku opisanej częstości występowania zespołu słabości w poszczególnych przedziałach wiekowych: 50-64 lata – 38,7%; 65-74 lata – 41,7%; 75-84 lata – 50,5%; 85 lat i więcej – 52,3%. Największa częstość występowania stanu *pre-frailty* została odnotowana w takich krajach jak Estonia (52,8%), Włochy (49,7%) i Portugalia (47,6%), zaś najniższa w Austrii (34,0%), Słowenii (36,4%) oraz Danii (37,0%). Również w tym badaniu stwierdzono wyższą częstość występowania zespołu słabości oraz *pre-frailty* u kobiet niż u mężczyzn [8].

W badaniu przeprowadzonym w Chinach w okresie od września 2018 roku do lutego 2019 roku, które obejmowało 1 000 osób w trakcie hospitalizacji, w wieku co najmniej 65 lat, stwierdzono, że do niezależnych czynników ryzyka rozpoznania zespołu słabości należy zaawansowany wiek, niski stopień wykształcenia, przyspieszona częstość akcji serca, obniżone stężenie albuminy we krwi, podwyższone stężenie dimeru D we krwi, współistnienie co najmniej pięciu jednostek chorobowych oraz przyjmowanie co najmniej pięciu leków [9]. W badaniu przeprowadzonym w Japonii, które obejmowało 1 527 osób w wieku co najmniej 65 lat stwierdzono, że na rozwój zespołu słabości mają wpływ samotność, niska ocena własnego stanu zdrowia, zaburzenia lękowe oraz depresyjne, spożywanie alkoholu, niskie zaangażowanie w życie społeczne i towarzyskie, a także zaburzenia funkcji poznawczych [10].

4. Etiopatogeneza

4.1. Przewlekły proces zapalny

Przewlekły proces zapalny jest uważany za jeden z kluczowych elementów patogenezy zespołu słabości, który zarówno pośrednio, jak i bezpośrednio przyczynia się do rozwoju jego poszczególnych cech. Aktywność interleukiny 6 (IL-6) jest uważana za czynnik, który bezpośrednio przyczynia się do obniżenia masy oraz osłabienia siły mięśniowej. Przewlekły proces zapalny przyczynia się do rozwoju niedokrwistości, chorób sercowo-naczyniowych, zaburzeń stanu odżywienia oraz dysfunkcji układu wewnątrzwydzielniczego [11].

Leng i in. przeprowadzili badanie, w którym uczestniczyło 30 osób, z których u 11 (w wieku $84,9 \pm 6,7$ lat) rozpoznano zespół słabości, zaś u 19 (w wieku $81,3 \pm 4,1$ lat) nie

miało cech tego zespołu. U osób z zespołem słabości stwierdzono istotnie większe stężenie IL-6 we krwi ($4,4 \pm 2,9$ vs. $2,8 \pm 1,6$ pg/mL; $p < 0,05$) oraz istotnie niższe stężenie hemoglobiny we krwi ($12,1 \pm 1,1$ vs. $13,9 \pm 1,0$ g/dL; $p < 0,001$), a także mniejsze wartości hematokrytu ($35,8 \pm 3,1\%$ vs. $40,6 \pm 2,8\%$; $p < 0,001$) w porównaniu z osobami bez cech zespołu słabości [12].

W innym badaniu brały udział 144 kobiety w wieku co najmniej 50 lat z rozpoznaniem rakiem piersi oraz 142 bez choroby nowotworowej, dobrane pod względem wieku, stanowiące grupę kontrolną. Stwierdzono, że wśród pacjentek, u których stężenie we krwi IL-6 oraz rozpuszczalnych receptorów dla czynnika martwicy nowotworów TNF- α (sTNFR I oraz sTNFR II) było powyżej średniej uzyskanej dla całej badanej populacji, średni wynik uzyskany w ocenie nasilenia zespołu słabości według kryteriów Fried był istotnie wyższy niż wśród pacjentek, dla których stężenia wymienionych parametrów osiągnęły wartości poniżej średniej uzyskanej dla całej badanej populacji ($2,31$ vs. $1,86$ oraz $p = 0,027$ dla IL-6; $2,30$ vs. $1,88$ oraz $p = 0,039$ dla sTNFR I; $2,30$ vs. $1,88$ oraz $p = 0,039$ dla sTNFR II) [13].

Neopteryna jest wskaźnikiem aktywacji monocytów i makrofagów, dlatego jej podwyższone stężenie we krwi wskazuje na zwiększoną aktywność nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, w którym uczestniczyły 133 osoby w wieku od 72 do 97 lat wykazano, że wśród osób z zespołem słabości średnie stężenie neopteryny we krwi jest wyższe niż w podgrupie pacjentów bez rozpoznanego zespołu słabości ($8,94$ vs. $8,35$ nmol/l; $p < 0,001$). Co istotne, podwyższone stężenie neopteryny było czynnikiem zwiększającym ryzyko zespołu słabości niezależnie od podwyższonego stężenia IL-6 [14].

Marcos-Pérez i in. opublikowali w 2020 roku wyniki przeglądu systematycznego oraz metaanalizy dotyczącej zależności pomiędzy wartością parametrów stanu zapalnego a obecnością cech zespołu słabości. Do ostatecznej analizy włączono 49 badań. W przeprowadzonej analizie statystycznej autorzy metaanalizy posługiwali się standaryzowaną różnicą średnich (SMD). Białko C-reaktywne (CRP) oraz IL-6 były parametrami stanu zapalnego, które w badaniach włączonych do metaanalizy oceniano najczęściej. Stwierdzono statystycznie istotne różnice w zakresie stężenia CRP pomiędzy osobami z zespołem słabości w stosunku do osób bez żadnych cech zespołu słabości (SMD = $0,66$; 95% CI: $0,45-0,88$; $p < 0,0001$), pomiędzy osobami w stanie pośrednim *pre-frailty* oraz osobami bez cech zespołu słabości (SMD = $0,14$; 95% CI: $0,09-0,19$; $p < 0,0001$), jak również pomiędzy osobami z zespołem słabości a osobami w stanie pośrednim *pre-frailty* (SMD = $1,50$; 95% CI: $0,76-2,25$; $p < 0,0001$). Stwierdzono również, że stężenie IL-6 było istotnie wyższe u osób z zespołem słabości niż u osób bez żadnych cech zespołu słabości (SMD = $0,63$; 95% CI: $0,38-0,89$; $p < 0,0001$), a także u osób w stanie pośrednim *pre-frailty* niż u osób bez zespołu słabości (SMD = $0,81$; 95% CI: $0,42-1,21$; $p < 0,0001$) oraz u osób z zespołem słabości w stosunku do osób z cechami *pre-frailty* (SMD = $0,95$; 95% CI: $0,54-1,37$; $p < 0,0001$). W mniejszym odsetku badań oceniono związek stężenia czynnika martwicy nowotworów TNF- α z zespołem słabości. Metaanaliza wykazała różnicę w zakresie stężenia tej cytokiny pomiędzy osobami z zespołem słabości a osobami bez żadnych cech zespołu słabości, a także pomiędzy osobami z zespołem słabości a osobami spełniającymi kryteria *pre-frailty*, podczas gdy nie stwierdzono statystycznie istotnej

różnicy pomiędzy osobami spełniającymi kryteria *pre-frailty* a osobami bez żadnych cech zespołu słabości. Jedynie w pojedynczych badaniach włączonych do metaanalizy oceniono takie parametry jak IL-1 β , IL-10, sTNF-RI, sTNF-TRII, receptor dla interleukiny 6 (IL-6R), białko chemotaktyczne monocytów MCP-1 oraz cząsteczka adhezyjna ICAM-1 [15].

4.2. Zaburzenia regulacji hormonalnej

Układ wydzielania wewnętrznego pełni kluczową funkcję w utrzymaniu homeostazy, zaś zaburzenia w jego funkcjonowaniu wiążą się z pogorszeniem regulacji licznych procesów metabolicznych, prowadząc do pogorszenia zdolności adaptacyjnych ustroju do sytuacji stresogennych, co jest podstawową cechą zespołu słabości. Wykazano związek licznych zaburzeń w zakresie funkcjonowania układu endokrynnego z rozwojem zespołu słabości [16].

Obniżone stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-I oraz podwyższone stężenie białka wiążącego IGF-I (IGFBP-1) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu słabości. Prawdopodobnie ma to związek z obniżeniem masy i siły mięśniowej w wyniku wymienionych zaburzeń [17, 18].

Stwierdzono, że obniżone stężenie we krwi 25-hydroksycholekalcyferolu wiąże się ze zwiększoną predyspozycją do rozwoju zespołu słabości [19]. Istnienie istotnej zależności pomiędzy obniżonym stężeniem 25-hydroksycholekalcyferolu a rozwojem zespołu słabości u osób w podeszłym wieku zostało potwierdzone również w wynikach metaanalizy obejmującej 13 badań, które opublikowano w 2020 roku. Badania włączone do metaanalizy pochodziły z takich krajów, jak Stany Zjednoczone, Meksyk, Australia, Tajwan, Chiny, Wielka Brytania, Hiszpania, Francja, Włochy oraz Niemcy. Uczestnikami badań były osoby w wieku co najmniej 60 lat [20].

Podwyższone stężenie parathormonu (PTH) oraz czynnika wzrostowego fibroblastów 23 (FGF-23) również jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu słabości [21, 22]. Wspomniane substancje biologicznie czynne wraz z aktywną postacią witaminy D tworzą oś hormonalną odpowiedzialną za regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą nie stwierdzono jednak, aby suplementacja 25-hydroksycholekalcyferolu przez 6 miesięcy u osób w podeszłym wieku z potwierdzonym niedoborem witaminy D oraz rozpoznanym zespołem słabości wpływała istotnie na transkrypcję genów w obrębie komórek mięśni szkieletowych. W badaniu uczestniczyły 22 osoby, w tym 10 osób (w wieku $71,8 \pm 5,7$ lat) zostało włączonych do grupy badawczej, zaś 12 osób (w wieku $74,1 \pm 5,8$ lat) do grupy kontrolnej [23]. Opublikowany w 2011 roku przegląd systematyczny i metaanaliza, do której ostatecznie włączono 13 badań, w których uczestniczyły osoby w wieku co najmniej 60 lat, wykazały pewien korzystny efekt suplementacji witaminy D w dobowej dawce w zakresie 800-1000 jednostek na dobę na siłę mięśniową i zdolność utrzymania równowagi. Autorzy pracy zwrócili jednak uwagę na dużą zmienność w zakresie włączonych prac i na potrzebę dalszych badań w tym zakresie [24].

W badaniu przeprowadzonym w Australii, w którym przeanalizowano dane pochodzące od 3 943 mężczyzn w wieku 70-89 lat, zgromadzone w latach 1996-1999 oraz 2001-2004, wykazano, że wyższe stężenie tyroksyny (fT₄), nawet znajdujące się jeszcze w zakresie wartości referencyjnych, ale w górnym jego zakresie, wiąże się ze zwiększonym

szonym ryzykiem rozwoju zespołu słabości [25]. W innym badaniu, przeprowadzonym w Rzymie, w którym uczestniczyło 112 osób w wieku co najmniej 65 lat stwierdzono, że obniżone stężenie wolnej trijodotyroniny (fT_3) jest związane z obecnością cech zespołu słabości. Wykazano, że wartość stężenia fT_3 we krwi poniżej 2,3 pg/ml jako marker zespołu słabości posiada czułość na poziomie 73,91% oraz swoistość na poziomie 74,19% [26].

W kolejnym badaniu wykazano, że obniżone stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) we krwi oraz podwyższona wartość stosunku stężenia kortyzolu do stężenia DHEAS we krwi wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu słabości u osób w wieku podeszłym, w obserwacji trwającej 10 lat [27]. W innym badaniu, przeprowadzonym w Niemczech, w którym uczestniczyło 745 osób w wieku 65-90 lat stwierdzono, że zaburzenia w zakresie rytmu dobowego wydzielania kortyzolu, którego stężenie oznaczano w ślinie badanych osób, częściej występuje u pacjentów z zespołem słabości [28]. W innym badaniu, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych w latach 2004-2005, w którym brało udział 214 kobiet w wieku 80-90 lat, zwrócono uwagę również na zależność pomiędzy zwiększonym stężeniem kortyzolu we krwi a ryzykiem rozwoju zespołu słabości [29].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej także wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju słabości [30].

4.3. Dysfunkcja układu mięśniowego

Sarkopenia, czyli utrata masy mięśniowej, jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju zespołu słabości u osób w wieku podeszłym. Patogeneza sarkopenii jest procesem złożonym i wieloczynnikowym. Rozwój sarkopenii przyspieszają choroby przewlekłe, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek, a także przewlekłe choroby wątroby [31].

W patogenezie sarkopenii zwraca się uwagę na takie czynniki, jak zaburzenia metaboliczne, dysfunkcja mitochondriów, stres oksydacyjny, zapalenie, jak również zaburzenia w zakresie mikrobioty jelitowej [32].

W zakresie zaburzeń metabolicznych stwierdzono, że osoby z sarkopenią cechują się istotnie wyższym stężeniem we krwi asparaginy, kwasu asparaginowego, cytruliny, etanoloaminy, kwasu glutaminowego, sarkozyny oraz tauryny, a także niższym stężeniem we krwi kwasu alfa-amino-masłowego oraz metioniny [33].

Wraz z procesem starzenia osłabia się szczelność bariery jelitowej, co wiąże się ze zwiększoną translokacją bakterii ze światła jelita do krwiobiegu, a to może wiązać się z indukowaniem przewlekłego stanu zapalnego prowadzącego do rozwoju sarkopenii. Ponadto innym mechanizmem wiążącym dysbiozę jelitową z rozwojem sarkopenii jest produkcja przez bakterie jelitowe krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które z jednej strony stanowią substrat energetyczny, zaś z drugiej pełnią rolę immunomodulującą [32].

4.4. Inne procesy

W rozwoju zespołu słabości odgrywają również rolę zaburzenia metaboliczne, takie jak obniżone stężenie we krwi mikroelementów, modyfikacja aktywności niektórych enzymów, jak również akumulacja końcowych produktów metabolizmu, takich jak karboksymetylolizyna [16].

Zaburzenia w zakresie óśrodkowego układu nerwowego również odgrywają rolę w procesie rozwoju zespołu słabości. Tian i in. opublikowali wyniki badania, w którym uczestniczyło 670 osób w wieku co najmniej 60 lat bez jawnych klinicznie zaburzeń funkcji poznawczych. Według kryteriów Lindy Fried 29 osób spełniało kryteria rozpoznania zespołu słabości, 362 osoby nie miały żadnych cech zespołu słabości, natomiast 279 osób miało cechy stanu *pre-frailty*. Za pomocą rezonansu magnetycznego stwierdzono istotne różnice w strukturze mózgowia pomiędzy chorymi w zależności od obecności i nasilenia cech zespołu słabości, mimo że nikt z pacjentów nie miał zaburzeń funkcji poznawczych. Osoby z zespołem słabości miały większą średnią dyfuzyjność istoty szarej w środkowej korze czołowej oraz w obrębie przedniej kory zakrętu obręczy, a także skorupy, jądra ogoniastego i wzgórza w porównaniu z osobami bez żadnych cech zespołu słabości, a także malejący trend frakcjonowanej anizotropii istoty białej w obrębie ciała modzelowatego [34].

Istnieją również dane wskazujące na rolę stresu oksydacyjnego w rozwoju zespołu słabości. W wielośrodkowym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, przeprowadzonym w Hiszpanii w latach 2012-2016, w którym uczestniczyły 444 osoby w wieku $77,3 \pm 8,4$ lat stwierdzono, że u osób z cechami zespołu słabości stwierdza się istotnie wyższą aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) we krwi, niższą całkowitą zdolność antyoksydacyjną (TAC) oraz istotnie mniejszą długość telomerów [35].

5. Podsumowanie

W niniejszym rozdziale opisano najważniejsze informacje z zakresu aktualnego stanu wiedzy na temat kryteriów rozpoznania, epidemiologii oraz etiopatogenezy zespołu słabości. Najbardziej rozpowszechnione są kryteria rozpoznania opracowane przez Lindę Fried. Istnieje jednak duża różnorodność w zakresie narzędzi służących do oceny pacjentów pod kątem rozpoznania zespołu słabości, co może prowadzić do niejednoznaczności i wskazuje na potrzebę dalszego poszukiwania optymalnych metod rozpoznania tego stanu.

Zespół słabości nie jest jednostką chorobową, tylko interdyscyplinarnym pojęciem odnoszącym się do ogólnoustrojowego obniżenia rezerw fizjologicznych organizmu, co przyczynia się do osłabienia odporności na czynniki stresogenne i sprawia, że nawet pozornie niewielki czynnik naruszający stan homeostazy może doprowadzić do ciągu następstw, który może skutkować znacznym pogorszeniem stanu zdrowia lub nawet zgonem. W praktyce najczęściej dotyczy osób w wieku podeszłym, ale może wystąpić również u osób młodszych. Niemniej jednak z uwagi na postępujący proces starzenia się społeczeństwa w krajach rozwiniętych zespół słabości odgrywa coraz większą rolę w praktyce medycznej.

Ocena chorych w wieku podeszłym pod kątem obecności i nasilenia zespołu słabości powinna być brana pod uwagę w podejmowaniu decyzji diagnostyczno-terapeutycznych, zwłaszcza jeśli chodzi o kwalifikację pacjentów do procedur inwazyjnych, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powikłań, jak również wydłużoną rekonwalescencją. Pomijanie całościowej oceny chorego w kwalifikacji do takich procedur może bowiem przyczynić się do zaistnienia sytuacji, w której sama procedura diagnostyczna lub terapeutyczna w większym stopniu przyczyni się do pogorszenia stanu zdrowia lub zgonu chorego z nasilonym zespołem słabości niż choroba lub dolegli-

wość czy też nieprawidłowość w badaniu dodatkowym, która była wskazaniem do jej przeprowadzenia.

W patogenezie zespołu słabości najważniejszą rolę odgrywa przewlekły proces zapalny, a także dysfunkcja układu wewnątrzwydzielniczego, zaburzenia funkcji układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzenia metaboliczne, stres oksydacyjny, a nawet wskazywano w literaturze na rolę mikrobioty jelitowej. Spośród markerów stanu zapalnego najlepiej ugruntowana jest wiedza na temat podwyższonej wartości stężenia CRP oraz IL-6 u osób z zespołem słabości. W pracy zwrócono uwagę na wybrane, stosunkowo najszerzej zbadane zjawiska patogenetyczne uczestniczące w rozwoju zespołu słabości. Kompletnie przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat patogenetyki zespołu słabości znacznie przekroczyłoby ramy niniejszego rozdziału.

Literatura

1. Szymborski J., *Demografia starzejącego się społeczeństwa*, [w:] Samoliński B., Raciborski F. (red.), *Zdrowe starzenie się: Biała księga*, Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2013, s. 14-17.
2. Pieprzyk M., Pieprzyk P., *Osoby starsze w systemie ochrony zdrowia*, *Ruch Prawniczy, Ekonomiczny i Socjologiczny*, 74(3), 2012, s. 175-188.
3. Mossakowska M., *Problemy zdrowotne osób w wieku podeszłym – wnioski z projektu PolSenior*, [w:] Samoliński B., Raciborski F. (red.), *Zdrowe starzenie się: Biała księga*, Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2013, s. 49-54.
4. Korzonek M., Fenger W., Czarnota-Chlewicka J., Bikowska M., *Zespół słabości – geriatryczny problem XXI w.*, *Hygeia Public Health*, 53(1), 2018, s. 31-38.
5. Życzkowska J., Gładalski T., *Zespół słabości (frailty) – co powinien o nim wiedzieć onkolog?*, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 6(2), 2010, s. 79-84.
6. Jakubiak G.K., Pawlas N., Cieślak G., Stanek A., *Chronic lower extremity ischemia and its association with the frailty syndrome in patients with diabetes*, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), 2020, s. 9339-9356.
7. Ahrenfeldt L.J., Möller S., Thinggaard M., Christensen K., Lindahl-Jacobsen R., *Sex differences in comorbidity and frailty in Europe*, *International Journal of Public Health*, 64(7), 2019, s. 1025-1036.
8. Manfredi G., Midão L., Paúl C., Cena C., Duarte M., Costa E., *Prevalence of frailty status among the European elderly population. Findings from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe*, *Geriatrics & Gerontology International*, 19(8), 2019, s. 723-729.
9. Liang Y.D., Zhang Y.N., Li Y.M., Chen Y.H., Xu J.Y., Liu M., Li J., Ma Z., Qiao L.L., Wang Z., Yang J.F., Wang H., *Identification of frailty and its risk factors in elderly hospitalized patients from different wards: a cross-sectional study in China*, *Clinical Interventions in Aging*, 14, 2019, s. 2249-2259.
10. Chen S., Honda T., Chen T., Narazaki K., Haeuchi Y., Supartini A., Kumagai S., *Screening for frailty phenotype with objectively-measured physical activity in a west Japanese suburban community: evidence from the Sasaguri Genkimon Study*, *BMC Geriatrics*, 15, 2015, s. 36-46.
11. Chen X., Mao G., Leng S.X., *Frailty syndrome: an overview*, *Clinical Interventions in Aging*, 9, 2014, s. 433-441.
12. Leng S., Chaves P., Koenig K., Walston J., *Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study*, *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(7), 2002, s. 1268-1271.
13. Gilmore N., Kadambi S., Lei L., Loh K.P., Mohamed M., Magnuson A., Cole S., Esparaz B.T., Giguere J.K., Mohile S., Janelins M., *Associations of inflammation with frailty in*

- patients with breast cancer aged 50 and over receiving chemotherapy, *Journal of Geriatric Oncology*, 11(3), 2020, s. 423-430.
14. Leng S.X., Tian X., Matteini A., Li H., Hughes J., Jain A., Walston J.D., Fedarko N.S., *IL-6-independent association of elevated serum neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults*, *Age and Ageing*, 40(4), 2011, s. 475-481.
 15. Marcos-Pérez D., Sánchez-Flores M., Proietti S., Bonassi S., Costa S., Teixeira J.P., Fernández-Tajes J., Pásaro E., Laffon B., Valdiglesias V., *Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis*, *GeroScience*, 42(6), 2020, s. 1451-1473.
 16. Wang J., Maxwell C.A., Yu F., *Biological processes and biomarkers related to frailty in older adults: a state-of-the-science literature review*, *Biological Research for Nursing*, 21(1), 2019, s. 80-106.
 17. Yeap B.B., Paul Chubb S.A., Lopez D., Ho K.K., Hankey G.J., Flicker L., *Associations of insulin-like growth factor-I and its binding proteins and testosterone with frailty in older men*, *Clinical Endocrinology*, 78(5), 2013, s. 752-759.
 18. Leng S.X., Hung W., Cappola A.R., Yu Q., Xue Q.L., Fried L.P., *White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community-dwelling older women*, *The Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 64A(4), 2009, s. 499-502.
 19. Vaes A.M.M., Brouwer-Brolsma E.M., Toussaint N., de Regt M., Tieland M., van Loon L.J.C., de Groot L.C.P.G.M., *The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults*, *European Journal of Nutrition*, 58(3), 2019, s. 1173-1181.
 20. Marcos-Pérez D., Sánchez-Flores M., Proietti S., Bonassi S., Costa S., Teixeira J.P., Fernández-Tajes J., Pásaro E., Valdiglesias V., Laffon B., *Low Vitamin D levels and frailty status in older adults: a systematic review and meta-analysis*, *Nutrients*, 12(8), 2020, s. 2286-2306.
 21. Beben T., Ix J.H., Shlipak M.G., Sarnak M.J., Fried L.F., Hoofnagle A.N., Chonchol M., Kestenbaum B.R., de Boer I.H., Rifkin D.E., *Fibroblast growth factor-23 and frailty in elderly community-dwelling individuals: The Cardiovascular Health Study*, *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(2), 2016, s. 270-276.
 22. Tajar A., Lee D.M., Pye S.R., O'Connell M.D., Ravindrarajah R., Gielen E., Boonen S., Vanderschueren D., Pendleton N., Finn J.D., Bartfai G., Casanueva F.F., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Huhtaniemi I.T., Kula K., Lean M.E., Punab M., Wu F.C., O'Neill T.W., *The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men*, *Age and Ageing*, 42(3), 2013, s. 352-359.
 23. Hangelbroek R.W.J., Vaes A.M.M., Boekschoten M.V., Verdijk L.B., Hooiveld G.J.E.J., van Loon L.J.C., de Groot L.C.P.G.M., Kersten S., *No effect of 25-hydroxyvitamin D supplementation on the skeletal muscle transcriptome in vitamin D deficient frail older adults*, *BMC Geriatrics*, 19(1), 2019, s. 151-159.
 24. Muir S.W., Montero-Odasso M., *Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis*, *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(12), 2011, s. 2291-2300.
 25. Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A., Walsh J.P., Hankey G.J., Almeida O.P., Flicker L., *Higher free thyroxine levels are associated with frailty in older men: the Health In Men Study*, *Clinical Endocrinology*, 76(5), 2012, s. 741-748.
 26. Bertoli A., Valentini A., Cianfarani M.A., Gasbarra E., Tarantino U., Federici M., *Low FT3: a possible marker of frailty in the elderly*, *Clinical Interventions in Aging*, 12, 2017, s. 335-341.

27. Baylis D., Bartlett D.B., Syddall H.E., Ntani G., Gale C.R., Cooper C., Lord J.M., Sayer A.A., *Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people*, *Age*, 35(3), 2013, s. 963-971.
28. Johar H., Emeny R.T., Bidlingmaier M., Reincke M., Thorand B., Peters A., Heier M., Ladwig K.H., *Blunted diurnal cortisol pattern is associated with frailty: a cross-sectional study of 745 participants aged 65 to 90 years*, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(3), 2014, s. E464-E468.
29. Varadhan R., Walston J., Cappola A.R., Carlson M.C., Wand G.S., Fried L.P., *Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women*, *Journal of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(2), 2008, s. 190-195.
30. Zaslavsky O., Walker R.L., Crane P.K., Gray S.L., Larson E.B., *Glucose levels and risk of frailty*, *Journal of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(9), 2016, s. 1223-1229.
31. Csete M.E., *Basic science of frailty-biological mechanisms of age-related sarcopenia*, *Anesthesia and Analgesia*, 132(2), 2021, s. 293-304.
32. Picca A., Calvani R., Cesari M., Landi F., Bernabei R., Coelho-Júnior H.J., Marzetti E., *Biomarkers of physical frailty and sarcopenia: coming up to the place?*, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 2020, s. 5635-5651.
33. Calvani R., Picca A., Marini F., Biancolillo A., Cesari M., Pesce V., Lezza A.M.S., Bossola M., Leeuwenburgh C., Bernabei R., Landi F., Marzetti E., *The „BIOmarkers associated with Sarcopenia and PPhysical frailty in Elderly pErsons” (Biosphere) study: Rationale, design and methods*, *European Journal of Internal Medicine*, 56, 2018, s. 19-25.
34. Tian Q., Williams O.A., Landman B.A., Resnick S.M., Ferrucci L., *Microstructural neuroimaging of frailty in cognitively normal older adults*, *Frontiers in Medicine*, 7, 2020, 546344.
35. Bernabeu-Wittel M., Gómez-Díaz R., González-Molina Á., Vidal-Serrano S., Díez-Manglano J., Salgado F., Soto-Martín M., Ollero-Baturone M., On Behalf Of The Proteo Researchers, *Oxidative stress, telomere shortening, and apoptosis associated to sarcopenia and frailty in patients with multimorbidity*, *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2020, s. 2669-2681.

Zespół słabości – ważny problem współczesnej medycyny

Streszczenie

Celem niniejszej pracy był przegląd literatury i przedstawienie najważniejszych informacji na temat kryteriów rozpoznania, epidemiologii i wybranych mechanizmów patogenezы zespołu słabości. Przegląd literatury przeprowadzono w oparciu o prace indeksowane w bazach PubMed oraz Google Scholar. Zespół słabości jest problemem interdyscyplinarnym, który dotyczy przede wszystkim osób powyżej sześćdziesiątego piątego roku życia i cechuje się wieloukładowym obniżeniem rezerw fizjologicznych ustroju, co wiąże się z pogorszeniem odporności na czynniki stresogenne oraz zwiększonym ryzykiem niekorzystnych następstw zdrowotnych. Kryteria opracowane przez Lindę Fried są powszechnie stosowane w celu rozpoznawania zespołu słabości, choć istnieją również inne kryteria, co może prowadzić do rozbieżności w zakresie otrzymanych wyników. W patogenezie zespołu słabości biorą udział między innymi takie procesy jak przewlekły stan zapalny, zaburzenia funkcji układu wydzielania wewnętrznego, dysfunkcja układu mięśniowego, stres oksydacyjny, zmiany strukturalne i funkcjonalne w obrębie układu nerwowego, zaburzenia metaboliczne oraz dysbioza jelitowa.

Słowa kluczowe: zespół słabości, epidemiologia, przewlekły proces zapalny, sarkopenia, kryteria Fried

The frailty syndrome – a significant problem for contemporary medicine

Abstract

The purpose of this study was to review the literature and present the most important information on the criteria of diagnosis, epidemiology and selected mechanisms of the frailty syndrome pathogenesis. The literature review was based on the works indexed in PubMed and Google Scholar databases. Frailty syndrome is an interdisciplinary problem, which mainly affects people above the age of sixty-five and is characterized by a multi-system reduction in the body's physiological reserves, which is associated with a deterioration of resistance to stressors and an increased risk of adverse health consequences. The criteria developed by Linda Fried are commonly used to identify the frailty syndrome, although there are other criteria that may lead to discrepancies in the results obtained. The pathogenesis of the frailty syndrome involves processes such as chronic inflammation, disorders of the endocrine system, dysfunction of the muscular system, oxidative stress, structural and functional changes within the nervous system, metabolic disorders and intestinal dysbiosis.

Keywords: the frailty syndrome, epidemiology, chronic inflammatory process, sarcopenia, Fried's criteria

Zespół słabości a choroby układu sercowo-naczyniowego

1. Wprowadzenie

Starzenie się społeczeństwa jest istotnym wyzwaniem dla zdrowia publicznego, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych [1]. Procesy patofizjologiczne zachodzące w czasie starzenia się organizmu predysponują do rozwoju takich problemów zdrowotnych, jak m.in.: nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, niewydolność serca, nabyte wady zastawkowe, niewydolność nerek, bezsenność, zespoły odepienne, choroba zwyrodnieniowa stawów, osteoporoza, a także nietrzymanie moczu oraz stolca [2].

Zespół słabości (ang. *frailty syndrome*) jest interdyscyplinarnym pojęciem, które odnosi się do ogólnoustrojowego obniżenia rezerw fizjologicznych, co wiąże się z utrudnioną adaptacją do sytuacji stresogennych. W wyniku tego u chorego z rozwiniętym zespołem słabości każdy czynnik zaburzający stan homeostazy, taki jak m.in. infekcja czy uraz, może prowadzić do znacznego pogorszenia stanu zdrowia, a nawet zgonu [3]. Według Lindy Fried do rozpoznania zespołu słabości jest konieczne spełnienie co najmniej trzech spośród następujących kryteriów: nieintencjonalny spadek masy ciała o co najmniej 5 kilogramów w ciągu 12 miesięcy, osłabienie siły uścisku mięśni dłoni ocenione za pomocą dynamometru, wyczerpanie, spowolnienie chodu oraz obniżona aktywność fizyczna. Gdy spełnione jest jedno bądź dwa kryteria, można rozpoznać stan pośredni pomiędzy zespołem słabości a stanem w pełni prawidłowym (ang. *pre-frailty*) [4]. Poza kryteriami Lindy Fried istnieją jeszcze inne narzędzia służące do rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania zespołu słabości. Wśród nich warto wyróżnić wskaźnik *Frailty Index* (FI), a także jego wersję uproszczoną znaną jako *modified Frailty Index* (mFI), która uwzględnia 11 elementów. W ocenie za pomocą mFI uwzględnia się głównie somatyczne choroby współistniejące, takie jak m.in. choroba niedokrwienna serca, stan po rewaskularyzacji mięśnia sercowego, stan po udarze mózgu, niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc [5]. Istnieje wiele innych skal służących do oceny stopnia zaawansowania zespołu słabości, których omówienie przekraczałoby ramy niniejszego opracowania.

Celem niniejszej pracy było dokonanie przeglądu literatury oraz przedstawienie najważniejszych informacji z zakresu aktualnego stanu wiedzy na temat związku

¹ grzegorz.k.jakubiak@gmail.com, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl; Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.farmzabrze.sum.edu.pl.

² n-pawlas@wp.pl, Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.farmzabrze.sum.edu.pl.

³ cieslar1@tlen.pl, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

⁴ astanek@tlen.pl, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

zespołu słabości z wybranymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak: choroba tętnic obwodowych, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca oraz nabyte wady zastawkowe.

2. Zespół słabości a choroba tętnic obwodowych

Jedną z najważniejszych manifestacji klinicznych choroby tętnic obwodowych jest przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, którego podstawowym objawem podmiotowym jest chromanie przestankowe, które polega na występowaniu bólu mięśni kończyn dolnych pod wpływem wysiłku fizycznego, zaś ustępowaniu w spoczynku [6]. Najcięższą postacią choroby jest krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych (CLI), cechujące się bólem w spoczynku lub obecnością owrzodzenia lub martwicy tkanek w obrębie kończyn dolnych [7]. Podstawowym narzędziem stosowanym w diagnostyce choroby tętnic obwodowych jest pomiar wartości wskaźnika kostka-ramię (ABI), który jest obliczany jako stosunek wartości ciśnienia tętniczego skurczowego na poziomie ramienia do wartości ciśnienia tętniczego skurczowego na poziomie kostki. Kryterium rozpoznania choroby tętnic obwodowych jest wartość ABI poniżej 0,9. Wartość powyżej 1,3 wskazuje na nadmierną sztywność naczyń i może wynikać ze zwapnienia środkowej warstwy ściany tętnic, co jest szczególnie częste u chorych z cukrzycą [8].

Singh i wsp. przedstawili wyniki badania, mającego na celu ocenę zależności pomiędzy wartością wskaźnika ABI, a częstością występowania zespołu słabości. Stwierdzono, że w grupie osób z wartością ABI poniżej 0,9 częstość występowania zespołu słabości jest istotnie wyższa niż w grupie osób z wartością ABI większą lub równą 1,1 oraz mniejszą niż 1,4 (17,5% vs. 4,7%; $p < 0,0001$). Częstość występowania zespołu słabości była również istotnie większa wśród osób z wartością ABI większą lub równą 0,9 oraz mniejszą niż 1,1 w porównaniu z osobami z wartością ABI większą lub równą 1,1 oraz mniejszą niż 1,4 (6,7% vs. 4,7%; $p = 0,001$) [9].

Retrospektywna analiza danych pacjentów biorących udział w badaniu OMEGA-PAD wykazała związek pomiędzy obecnością cech zespołu słabości a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał serca, konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji mięśnia sercowego, udar oraz śmierć z powodu choroby sercowo-naczyniowej, wśród chorych z chorobą tętnic obwodowych. W badaniu uczestniczyło 129 osób, wśród których u 29% stwierdzono brak zespołu słabości, u 56% cechy stanu pośredniego *pre-frailty*, zaś 15% osób spełniało kryteria rozpoznania zespołu słabości. Stopień nasilenia zespołu słabości oceniono za pomocą skali mFI. Ryzyko wystąpienia wymienionych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ocenione za pomocą współczynnika hazardu, było istotnie wyższe w grupie osób w stanie pośrednim *pre-frailty* w porównaniu z grupą osób bez cech zespołu słabości (HR 4,3; 95% CI 1,37-13,7; $p = 0,01$), a także u osób z zespołem słabości ryzyko było istotnie wyższe niż u osób bez cech zespołu słabości (HR 9,2; 95% CI 2,6-32,4; $p = 0,001$) [10].

Takeji i wsp. przedstawili wynik badania mającego na celu ocenę wpływu obecności zespołu słabości na wyniki leczenia inwazyjnego krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych. W badaniu brały udział 643 osoby, spośród których 486 było leczonych za pomocą procedury wewnątrznaczyniowej, zaś 157 osób było leczonych chirurgicznie poprzez wszczepienie pomostu omijającego. Stopień nasilenia zespołu słabości oceniono za pomocą 9-stopniowej skali CFS (ang. *Clinical Frailty Scale*). W zależności od wyniku uzyskanego w skali CFS każdego chorego przyporządkowano do grupy o niskim

(1-3), pośrednim (4-6) lub wysokim (7-9) stopniu zaawansowania zespołu słabości. Stwierdzono, że przynależność do grupy o pośrednim lub wysokim stopniu zaawansowania zespołu słabości wiązała się z większym ryzykiem śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w obserwacji dwuletniej, w stosunku do osób o niskim stopniu zaawansowania zespołu słabości w modelu analizy wieloczynnikowej (odpowiednio HR 1,64; 95% CI 1,12-2,42; $p = 0,01$ oraz HR 2,22; 95% CI 1,52-3,23; $p < 0,001$), jak również z większym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz dużą amputację (odpowiednio HR 1,72; 95% CI 1,19-2,48; $p = 0,004$ oraz HR 2,34; 95% CI 1,64-3,35; $p < 0,001$) [11].

3. Zespół słabości a choroba niedokrwienne serca

Termin „choroba niedokrwienne serca” odnosi się do wszystkich sytuacji, w których dochodzi do obniżenia podaży tlenu i składników energetycznych w obrębie mięśnia sercowego w stosunku do zapotrzebowania, niezależnie od patomechanizmu. Choroba wieńcowa jest najczęstszym podtypem choroby niedokrwiennej serca, w którym niedokrwienie mięśnia sercowego wynika z patologii tętnic wieńcowych, najczęściej w przebiegu miażdżycy. Ze względu na przebieg kliniczny choroby wieńcowej można wyróżnić stabilną chorobę wieńcową, niestabilną chorobę wieńcową, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz nagły zgon sercowy. Leczenie choroby wieńcowej obejmuje farmakoterapię oraz metody inwazyjne, takie jak przeszkońska angioplastyka tętnic wieńcowych (PCI), opcjonalnie z założeniem stentu, a także pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) [12].

Alonso Salinas i wsp. przedstawili wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego, mającego na celu ocenę wpływu zespołu słabości na rokowanie krótkoterminowe (obejmujące okres hospitalizacji) u chorych w podeszłym wieku z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym. W badaniu uczestniczyły 202 osoby w wieku co najmniej 75 lat, wśród których u 35,1% rozpoznano zespół słabości. W grupie osób z zespołem słabości stwierdzono istotnie większą śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (8,5% vs. 0,8%; $p = 0,004$). Wśród osób z zespołem słabości odsetek chorych, u których wystąpiło krwawienie ze spadkiem stężenia hemoglobiny co najmniej o 3 g/dl był istotnie wyższy niż wśród badanych bez cech zespołu słabości (19,7% vs. 9,2%; $p = 0,032$) [13].

W prospektywnym wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym, w którym uczestniczyło 307 osób w wieku co najmniej 75 lat hospitalizowanych z powodu NSTEMI, wśród których u 48,5% rozpoznano zespół słabości na podstawie oceny w skali CSHA-CFS (ang. *the Canadian Study of Health and Aging Clinical Frailty Scale*) wykazano, że zespół słabości jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w obserwacji co najmniej pięcioletniej (HR 2,06; 95% CI 1,51-2,81; $p < 0,001$) [14].

Według wyników innego badania, w którym uczestniczyli chorzy w wieku co najmniej 85 lat z rozpoznaniem STEMI, zespół słabości rozpoznany na podstawie oceny w skali CSHA-CFS był czynnikiem związanym z istotnie zwiększonym ryzykiem zgonu w trakcie hospitalizacji (OR 6,38; 95% CI 1,21-44,7; $p = 0,028$) [15].

Wyniki interesującego badania, w którym oceniono zależność pomiędzy obecnością zespołu słabości a morfologią blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych ocenioną za pomocą optycznej tomografii koherentnej, zostały przedstawione przez Amano i wsp. Wykazano, że u chorych z zespołem słabości, blaszki miażdżycowe w tętnicach

wieńcowych częściej wykazują cechy morfologiczne predysponujące do ich uszkodzenia, takie jak duża zawartość lipidów, cienka czapeczka włóknista oraz pęknięcia w obrębie blaszki miażdżycowej [16].

4. Zespół słabości a niewydolność serca

Niewydolność serca to choroba, której istotą jest występowanie typowych objawów klinicznych wynikających z obniżenia pojemności minutowej serca lub z faktu, że adekwatna do zapotrzebowania pojemność minutowa serca jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania [17]. Ze względu na symptomatologię niewydolność serca można podzielić na lewokomorową (w obrazie klinicznym dominują objawy wynikające z zastoju w krążeniu małym, tj. duszność oraz trzeszczenia nad polami płucnymi), prawokomorową (w obrazie klinicznym dominują objawy wynikające z zastoju w krążeniu dużym, m.in. obrzęki obwodowe, wodobrzusze, płyn w jamie opłucnej, hepatomegalia, żółtaczką) lub obukomorową. Ze względu na wartość frakcji wyrzutowej lewej komory można wyróżnić niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF), niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF) oraz niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF). Leczenie przewlekłej niewydolności serca obejmuje farmakoterapię, leczenie rewaskularyzacyjne w przypadku niedokrwiennej etiologii choroby, natomiast w niektórych przypadkach chorzy są kwalifikowani do terapii resynchronizującej, wszczepienia kardiowertera-defibrylatora czy też do przeszczepienia serca [18].

Denfeld i wsp. przedstawili wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy, obejmującej 26 badań, w których uczestniczyło 6 896 osób. Według wyników tej pracy częstość występowania zespołu słabości u chorych z przewlekłą niewydolnością serca została oszacowana na poziomie 44,5% (95% CI 36,2%-52,8%; $z = 10,54$; $p < 0,001$) [19].

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Uchmanowicz i wsp., która obejmowała 30 badań, wykazały, że obecność zespołu słabości u chorych z przewlekłą niewydolnością serca jest czynnikiem związanym ze zwiększoną śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny (HR 1,48; 95% CI 1,31-1,65; $p < 0,001$) oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia konieczności hospitalizacji (HR 1,40; 95% CI 1,27-1,54; $p < 0,001$). Stwierdzono również, że zespół słabości jest czynnikiem istotnie zwiększającym śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny u chorych z niewydolnością serca hospitalizowanych w związku z wszczepieniem urządzenia wspomagającego funkcję lewej komory (HR 1,46; 95% CI 1,18-1,73; $p < 0,001$), a także u chorych z niewydolnością serca pozostających w leczeniu ambulatoryjnym (HR 1,53; 95% CI 1,28-1,78; $p < 0,001$). W przypadku chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca wpływ zespołu słabości okazał się nieistotny statystycznie [20].

W badaniu, w którym uczestniczyło 181 osób z rozpoznaną niewydolnością serca potwierdzono, że w podgrupie chorych, którzy jednocześnie spełniali takie warunki, jak osłabienie siły uścisku dłoni, wyczerpanie oraz spowolnienie chodu, śmiertelność w obserwacji dwuletniej wynosiła 41,1%, zaś w podgrupie chorych, którzy nie spełniali żadnego z tych warunków, była to wartość na poziomie 11,6% [21].

Wykazano, że zespół słabości również wpływa na rokowanie u chorych poddawanych transplantacji serca. Do retrospektywnego badania przeprowadzonego przez Macdonald i wsp. włączono 140 osób, u których w okresie poniżej 6 miesięcy przed operacją dokonano oceny pod kątem obecności oraz stopnia zaawansowania zespołu

słabości. Odsetek osób, które przeżyły miesiąc oraz 12 miesięcy po zabiegu transplantacji serca wynosił odpowiednio 97% (95% CI 93-100%) i 95% (95% CI 91-99%) w podgrupie osób bez zespołu słabości oraz odpowiednio 86% (95% CI 76-96%) i 74% (95% CI 60-84%) w podgrupie osób z rozpoznanyim zespołem słabości ($p < 0,0008$). Zespół słabości rozpoznany przed zabiegiem przeszczepienia serca okazał się istotnym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności po zabiegu (HR 3,8; 95% CI 1,4-10,5) [22].

Mauthner i wsp. przedstawili wyniki przeglądu systematycznego, dotyczącego zespołu słabości u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, w tym kwalifikowanych do przeszczepienia serca. Stwierdzono, że zespół słabości występuje u 33% chorych, u których rozważa się przeprowadzenie transplantacji serca. Zwrócono uwagę, że kryteria Lindy Fried są użytecznym narzędziem służącym do szybkiego wyodrębnienia podgrupy chorych o największym ryzyku zdarzeń niepożądanych. Autorzy stwierdzili jednak potrzebę rozwijania narzędzi służących do rozpoznania oraz oceny nasilenia zespołu słabości w tej populacji [23].

5. Zespół słabości a nabyte wady zastawkowe

Stenoza zastawki aortalnej jest najczęstszą nabytą wadą zastawkową, która polega na utrudnieniu odpływu krwi z lewej komory do aorty w wyniku zmniejszenia powierzchni ujścia aortalnego. Stenoza aortalna zwykle wynika z procesu degeneracyjnego w obrębie płatków zastawki, rzadziej spowodowana jest chorobą reumatyczną. W przypadku ciężkiej stenozy aortalnej podstawową metodą leczenia jest operacyjna wymiana zastawki aortalnej, natomiast u chorych niekwalifikujących się do operacji, u których przewiduje się korzyść z wymiany zastawki, alternatywną metodą jest przezcewnikowe wszczepienie zastawki aortalnej (TAVI) [24].

Niedomykalność zastawki mitralnej polega na wstecznym przepływie krwi z lewej komory do lewego przedsionka wskutek nieprawidłowego zamknięcia płatków zastawki mitralnej. Może mieć charakter organiczny (niedomykalność spowodowana pierwotną patologią aparatu zastawkowego obejmującego płatki zastawki oraz struny ścięgniste) lub czynnościowy (niedomykalność wtórna do zmian geometrii lewej komory) [25].

5.1. Stenoza zastawki aortalnej

Wyniki badania przeprowadzonego w Korei Południowej wykazały, że obecność cech zespołu słabości istotnie wpływa na rokowanie u chorych w wieku podeszłym poddawanych chirurgicznej wymianie zastawki aortalnej. Do badania włączono 154 osoby w wieku powyżej 75 lat. Zespół słabości rozpoznano poprzez ocenę laboratoryjnego wskaźnika słabości (FI-L), którego wartość jest obliczana na podstawie wyników wybranych badań laboratoryjnych krwi i moczu, częstości akcji serca oraz wartości ciśnienia tętniczego. Autorzy badania stwierdzili, że wartość wskaźnika FI-L równa 25% jest punktem odcięcia wskazującym na zwiększoną śmiertelność po operacji wymiany zastawki aortalnej. W populacji osób z wartością FI-L powyżej 25% śmiertelność w okresie okołooperacyjnym oceniono na 12,2%, podczas gdy w populacji osób z wartością FI-L poniżej 25% było to 0,9% ($p = 0,005$) [26].

Li i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę badań oceniających rokowanie u chorych z rozpoznanyim zespołem słabości poddawanych procedurze TAVI. Do metaanalizy włączono ostatecznie 49 badań. Częstość występowania zespołu

słabości w populacji osób biorących udział w badaniu wykazywała dużą zmienność pomiędzy poszczególnymi pracami i mieściła się w zakresie od 5,67% do 90,07%. Według wyników metaanalizy 30-dniowa śmiertelność u chorych z zespołem słabości, poddawanych procedurze TAVI, wynosi 7,32% (95% CI 5,66-9,42%), zaś roczna śmiertelność 23,98% (95% CI 20,71-27,58%) [27].

Wykazano, że obecność zespołu słabości rozpoznanego za pomocą skali EFS (ang. *the Erasmus Frailty Score*) jest niezależnym czynnikiem ryzyka obniżonej jakości życia chorych rok po procedurze TAVI przeprowadzonej z powodu objawowej ciężkiej stenozы zastawki aortalnej (OR 2,24; 95% CI 1,07-4,70; $p = 0,003$). Jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL) oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L [28].

5.2. Niedomykalność zastawki mitralnej

Wykazano, że inwazyjne leczenie niedomykalności zastawki mitralnej poprzez implantację systemu MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, California) cechuje się podobną efektywnością u chorych z zespołem słabości oraz bez zespołu słabości, jednakże śmiertelność w okresie 6 tygodni od zabiegu jest istotnie wyższa u chorych z zespołem słabości (8,3% vs. 1,7%; $p = 0,03$). W badaniu uczestniczyło 213 osób ze średnią wieku równą 78 lat (zakres: 50-95 lat). W obserwacji długoterminowej obecność zespołu słabości istotnie zwiększała ryzyko śmierci (HR 3,06; 95% CI 1,54-6,07; $p = 0,001$) oraz złożonego punktu końcowego, na który składała się śmierć lub dekompensacja przewlekłej niewydolności serca (HR 2,03; 95% CI 1,22-3,39; $p = 0,007$). Średni czas trwania obserwacji długoterminowej wynosił 429 dni (IQR: 239-618 dni) [29].

Iyengar i wsp. opublikowali wynik badania, dotyczącego wpływu obecności zespołu słabości na rokowanie po operacji wymiany zastawki mitralnej. Do badania włączono 50 410 osób ze średnią wieku 65 lat, spośród których 7,9% badanych spełniało kryteria rozpoznania zespołu słabości. Kryterium włączenia do badania było przeprowadzenie operacji wszczepienia protezy zastawkowej, bez uwzględniania wskazań do tego zabiegu. Powikłania w okresie okołoperacyjnym wystąpiły u znacznie wyższego odsetka chorych wśród pacjentów z zespołem słabości w porównaniu z osobami bez zespołu słabości (76,7% vs. 46,7%; $p < 0,001$). Dla poszczególnych powikłań w okresie okołoperacyjnym uzyskano następujące wyniki w zakresie odsetka zdarzeń u osób z zespołem słabości w porównaniu z osobami bez zespołu słabości: zawał serca (7,7% vs. 2,6%; $p < 0,001$), zatorowość płucna (3,3% vs. 1,1%; $p < 0,001$), sepsa (21,3% vs. 3,9%; $p < 0,001$), niewydolność oddechowa (54,1% vs. 20,5%; $p < 0,001$), ostra niewydolność nerek (44,3% vs. 17,9%; $p < 0,001$). U osób z zespołem słabości stwierdzono również istotnie większy odsetek zgonów w trakcie hospitalizacji (11,6% vs. 3,9%; $p < 0,001$), a także większy odsetek powtórnych hospitalizacji w okresie 30 dni (27,8% vs. 20,1%; $p < 0,001$) [30].

6. Podsumowanie

Zwiększająca się liczba chorych w wieku podeszłym stanowi wyzwanie dla pracowników systemu opieki zdrowotnej. Można jednakże zaobserwować, że stan ogólny osób w podeszłym wieku jest zróżnicowany, dlatego wiek metrykalny bez uwzględnienia całościowej oceny stanu chorego, obejmującej choroby współistniejące i przebyte, funkcjonowanie w życiu codziennym i stopień uzależnienia od opieki innych osób, jest

niedoskonałym czynnikiem rokowniczym i nie powinien samodzielnie przesądzać o dyskwalifikacji chorego z wykonania procedur diagnostycznych i terapeutycznych obarczonych zwiększonym ryzykiem, a dla których są wskazania z powodu podejrzewanych lub rozpoznanych schorzeń. Ocena chorego pod kątem obecności i stopnia nasilenia zespołu słabości dobrze wpisuje się w koncepcję całościowej geriatrycznej oceny stanu pacjenta.

Przedstawione w niniejszym rozdziale wyniki badań dowodzą, że zespół słabości jest ważnym problemem u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, który istotnie wpływa na rokowanie. Ocena pod kątem zespołu słabości powinna być brana pod uwagę w rutynowej praktyce klinicznej, zwłaszcza w zakresie kwalifikacji chorych do inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych o zwiększonym ryzyku powikłań. Pewną trudność, zarówno z punktu widzenia rutynowej praktyki klinicznej, jak również prowadzenia badań naukowych, stanowi mnogość narzędzi służących do oceny stopnia nasilenia zespołu słabości, uwzględniających różne kryteria, co może prowadzić do rozbieżności w zakresie otrzymywanych wyników. Istnieje potrzeba opracowania jednoznacznych, powszechnie akceptowanych kryteriów rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania zespołu słabości.

Literatura

1. Bryła M., Maniecka-Bryła I., *Proces starzenia populacji wyzwaniem dla polityki zdrowotnej*, Gerontologia Polska, 19(1), 2011, s. 40-46.
2. Maślińska D., Wątroba M., *Patofizjologia starzenia się*, [w:] *Patofizjologia*, Maśliński S., Ryzewski J. (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014, s. 1015-1031.
3. Życzkowska J., Grądalski T., *Zespół słabości (frailty) – co powinien o nim wiedzieć onkolog?*, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 6(2), 2010, s. 79-84.
4. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*, The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 56(3), 2001, s. M146-156.
5. Jakubiak G.K., Pawlas N., Cieślak G., Stanek A., *Chronic lower extremity ischemia and its association with the frailty syndrome in patients with diabetes*, International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(24), 2020, s. 9339-9356.
6. Piotrkowska R., Jarzynkowski P., Książek J., Terech-Skóra S., Mitońska M., *Zachowania zdrowotne wśród pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych*, Medycyna Rodzinna, 22(3), 2019, s. 131-135.
7. Varu V.N., Hogg M.E., Kibbe M.R., *Critical limb ischemia*, Journal of Vascular Surgery, 51(1), 2010, s. 230-241.
8. Frank U., Nikol S., Belch J., Boc V., Brodmann M., Carpentier P.H., Chraim A., Canning C., Dimakakos E., Gottsäter A., Heiss C., Mazzolai L., Madaric J., Olinic D.M., Pécsvárady Z., Poredoš P., Quéré I., Roztocil K., Stanek A., Vasic D., Visonà A., Wautrecht J.C., Bulvas M., Colgan M.P., Dorigo W., Houston G., Kahan T., Lawall H., Lindstedt I., Mahe G., Martini R., Pernod G., Przywara S., Righini M., Schlager O., Terlecki P., *Guideline on peripheral arterial disease*, European Journal of Vascular Medicine, 48 (Suppl. 102), 2019, s. 1-79.
9. Singh S., Bailey K.R., Noheria A., Kullo I.J., *Frailty across the spectrum of ankle-brachial index*, Angiology, 63(3), 2012, s. 229-236.

10. Schaller M.S., Ramirez J.L., Gasper W.J., Zahner G.J., Hills N.K., Grenon S.M., *Frailty is associated with an increased risk of major adverse cardiac events in patients with stable claudication*, *Annals of Vascular Surgery*, 50, 2018, s. 38-45.
11. Takeji Y., Yamaji K., Tomoi Y., Okazaki J., Tanaka K., Nagae A., Jinnouchi H., Hiramori S., Soga Y., Ando K., *Impact of frailty on clinical outcomes in patients with critical limb ischemia*, *Circulation: Cardiovascular Interventions* 11(7), 2018, e006778, 9 stron.
12. Dąbrowski R., Szwed H., *Stabilna choroba wieńcowa*, [w:] *Wielka interna: Kardiologia z elementami angiologii, część I*, Pruszczyk P., Hryniewiecki T. (red.), Wydawnictwo Medical Tribune Polska, Warszawa 2018, s. 581-593.
13. Alonso Salinas G.L., Sanmartín Fernández M., Pascual Izco M., Martín Asenjo R., Recio-Mayoral A., Salvador Ramos L., Marzal Martín D., Camino López A., Jiménez Mena M., Zamorano Gómez J.L., *Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients*, *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 5(5), 2016, s. 434-440.
14. Ekerstad N., Pettersson S., Alexander K., Andersson D., Eriksson S., Janzon M., Lindenberger M., Swahn E., Alfredsson J., *Frailty as an instrument for evaluation of elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: A follow-up after more than 5 years*, *European Journal of Preventive Cardiology*, 25(17), 2018, s. 1813-1821.
15. Sujino Y., Tanno J., Nakano S., Funada S., Hosoi Y., Senbonmatsu T., Nishimura S., *Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction*, *Journal of Cardiology*, 66(3), 2015, s. 263-268.
16. Amano H., Noike R., Yabe T., Watanabe I., Okubo R., Koizumi M., Toda M., Ikeda T., *Frailty and coronary plaque characteristics on optical coherence tomography*, *Heart and Vessels*, 35(6), 2020, s. 750-761.
17. Zielińska M., Drożdż J., *Wprowadzenie do niewydolności serca*, [w:] Pruszczyk *Wielka interna: Kardiologia z elementami angiologii, część II*, P., Hryniewiecki T. (red.), Wydawnictwo Medical Tribune Polska, Warszawa 2018, s. 2-8.
18. Siwołowski P., Petruk-Kowalczyk J., Ponikowski P., *Przewlekła niewydolność serca*, [w:] *Wielka interna: Kardiologia z elementami angiologii, część II*, Pruszczyk P., Hryniewiecki T. (red.), Wydawnictwo Medical Tribune Polska, Warszawa 2018, s. 19-40.
19. Denfeld Q.E., Winters-Stone K., Mudd J.O., Gelow J.M., Kurdi S., Lee C.S., *The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis*, *International Journal of Cardiology*, 236, 2017, s. 283-289.
20. Uchmanowicz I., Lee C.S., Vitale C., Manulik S., Denfeld Q.E., Uchmanowicz B., Rosińczuk J., Drozd M., Jaroch J., Jankowska E.A., *Frailty and the risk of all-cause mortality and hospitalization in chronic heart failure: a meta-analysis*, *ESC Heart Failure*, 7(6), 2020, s. 3427-3437.
21. Yamada S., Kamiya K., Kono Y., *Frailty may be a risk marker for adverse outcome in patients with congestive heart failure*, *ESC Heart Failure*, 2(3), 2015, s. 168-170.
22. Macdonald P.S., Gorrie N., Brennan X., Aili S.R., De Silva R., Jha S.R., Fritis-Lamora R., Montgomery E., Wilhelm K., Pierce R., Lam F., Schnegg B., Hayward C., Jabbour A., Kotlyar E., Muthiah K., Keogh A.M., Granger E., Connellan M., Watson A., Iyer A., Jansz P.C., *The impact of frailty on mortality after heart transplantation*, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 40(2), 2021, s. 87-94.
23. Mauthner O., Claes V., Deschodt M., Jha S.R., Engberg S., Macdonald P.S., Newton P.J., De Geest S., *Handle with care: A systematic review on frailty in cardiac care and its usefulness in heart transplantation*, *Transplantation Reviews (Orlando)*, 31(3), 2017, s. 218-224.

24. Konka M., Hoffman P., Leśniak W., *Zwężenie zastawki aortalnej (lewego ujścia tętniczego)*, [w:] *Interna Szczeklika 2020/21. Mały podręcznik*, Gajewski P. (red.), Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, s. 244-249.
25. Szymański P., Hoffman P., Leśniak W., *Niedomykalność zastawki mitralnej*, [w:] Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika 2020/21. Mały podręcznik*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, s. 257-260.
26. Sohn B., Choi J.W., Hwang H.Y., Jang M.J., Kim K.H., Kim K.B., *Frailty index is associated with adverse outcomes after aortic valve replacement in elderly patients*, *Journal of Korean Medical Science*, 34(31), 2019, e205, 10 stron.
27. Li Z., Dawson E., Moodie J., Martin J., Bagur R., Cheng D., Kiaii B., Hashi A., Bi R., Yeschin M., John-Baptiste A., *Measurement and prognosis of frail patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis*, *BMJ Open*, 11(3), 2021, e040459, 15 stron.
28. Goudzwaard J.A., de Ronde-Tillmans M.J.A.G., van Hoorn F.E.D., Kwekkeboom E.H.C., Lenzen M.J., van Wiechen M.P.H., Ooms J.F.W., Nuis R.J., Van Mieghem N.M., Daemen J., de Jaegere P.P.T., Mattace-Raso F.U.S., *Impact of frailty on health-related quality of life 1 year after transcatheter aortic valve implantation*, *Age and Ageing*, 49(6), 2020, s. 989-994.
29. Metzke C., Matzik A.S., Scherner M., Körber M.I., Michels G., Baldus S., Rudolph V., Pfister R., *Impact of frailty on outcomes in patients undergoing percutaneous mitral valve repair*, *JACC Cardiovascular Interventions*, 10(19), 2017, s. 1920-1929.
30. Iyengar A., Goel N., Kelly J.J., Han J., Brown C.R., Khurshan F., Chen Z., Desai N., *Effects of frailty on outcomes and 30-day readmissions after surgical mitral valve replacement*, *The Annals of Thoracic Surgery*, 109(4), 2020, s. 1120-1126.

Zespół słabości a choroby układu sercowo-naczyniowego

Streszczenie

Zespół słabości jest stanem wynikającym z wieloukładowego obniżenia rezerw fizjologicznych, osłabienia odporności na sytuacje stresogenne, w wyniku czego każdy czynnik naruszający stan homeostazy, nawet o stosunkowo niewielkim nasileniu, może prowadzić do znacznego pogorszenia stanu zdrowia, a nawet zgonu. Zespół słabości występuje najczęściej u osób w wieku podeszłym. Choroby układu sercowo-naczyniowego są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Obecność zespołu słabości istotnie wpływa na rokowanie u chorych z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Celem niniejszej pracy był przegląd literatury i przedstawienie najważniejszych informacji na temat związku zespołu słabości z wybranymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak choroba tętnic obwodowych, choroba wieńcowa, niewydolność serca, zwężenie zastawki aortalnej oraz niedomykalność zastawki mitralnej.

Słowa kluczowe: zespół słabości, choroba wieńcowa, niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych, zwężenie zastawki aortalnej

The frailty syndrome and cardiovascular diseases

Abstract

The frailty syndrome is a condition resulting from a multi-system lowering of physiological reserves, weakening of resistance to stressful situations, as a result of which any factor disturbing the homeostasis, even of a relatively minor intensity, may lead to a significant deterioration of health and even death. The frailty syndrome most often occurs in the elderly. Cardiovascular disease is one of the most common causes of death in developed countries. The presence of the frailty syndrome significantly influences the prognosis in patients with diagnosed cardiovascular disease. The purpose of this study was to review the literature and present the most important information on the relationship between the frailty syndrome and selected cardiovascular diseases, such as peripheral arterial disease, coronary artery disease, heart failure, aortic stenosis and mitral regurgitation.

Keywords: frailty syndrome, coronary heart disease, heart failure, peripheral arterial disease, aortic stenosis

Etiologia Zespołu Przewlekłego Zmęczenia – podsumowanie aktualnej wiedzy

1. Wstęp

Zespół przewlekłego zmęczenia (ZPZ, ang. *chronic fatigue syndrome (CFS)/myalgic encephalomyelitis (ME)/post-viral fatigue syndrome (PVFS)*) jest to ciężka i obezwładniająca choroba (prawdopodobnie obejmująca ośrodkowy układ nerwowy). Cechuje się przede wszystkim stałym, przewlekłym uczuciem zmęczenia, charakterystycznie nasilającym się po podjęciu wysiłku fizycznego lub umysłowego i towarzyszącymi mu różnymi objawami dodatkowymi. Temat zespołu przewlekłego zmęczenia jest obecnie bardzo aktualny z uwagi na trwającą pandemię choroby COVID-19 (wywoływanej przez wirusa SARS-CoV-2), której jednym z powikłań jest właśnie rozwój przewlekłego zmęczenia. Etiologia ZPZ nie została jak dotąd potwierdzona, co implikuje duże trudności w jej diagnozowaniu i leczeniu. W tej publikacji chciałabym podsumować aktualne doniesienia naukowe na temat rozważanych możliwych przyczyn rozwoju zespołu przewlekłego zmęczenia.

2. Materiał i metody

Niniejsza monografia powstała na bazie przeglądu literatury naukowej, którego dokonano przeszukując bazy naukowe Google Scholar i PubMed. Wyszukiwano słowa kluczowe: zespół przewlekłego zmęczenia, etiologia ZPZ, zmęczenie poinfekcyjne, COVID-19 a zmęczenie (ang. *chronic fatigue syndrome, etiology of CFS, post viral fatigue, post-covid fatigue*). Na podstawie wyszukanych publikacji dokonano podsumowania aktualnej wiedzy na temat etiologii i czynników ryzyka rozwoju zespołu przewlekłego zmęczenia.

3. Definicja i kryteria rozpoznania Zespołu Przewlekłego Zmęczenia

Zespół przewlekłego zmęczenia został zdefiniowany w 1988 r. przez amerykańskie Centrum Kontroli Chorób (ang. *Centres for Disease Control and Prevention, CDC*) [1]. Jednak poprawione i obecnie obowiązujące kryteria diagnostyczne zespołu przedstawili w 1994 r. Fukuda i wsp. [2]. Zaprezentowano je w tabeli 1.

¹ prylinska.monika@gmail.com, Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Katedra Higieny, Ergonomii, Epidemiologii i Kształcenia Podyplomowego, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

² nataliaskierkowska1@gmail.com, Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

³ weronika.topka@wp.pl, Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁴ malgorzata.gajos0904@gmail.com, Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁵ wiktoriazofia97@gmail.com, Wydział Inżynierii Mechanicznej, Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy.

Tabela 1. Definicja Zespołu Przewlekłego Zmęczenia [2]

1.	<p>Kryteria duże: Występowanie przez co najmniej 6 miesięcy stałego lub nawracającego uczucia zmęczenia u osoby negującej podobne objawy w przeszłości; uczucie zmęczenia nie ustępuje pomimo odpoczynku w łóżku i jest wystarczająco silne, aby znacząco wpłynąć na aktywność zawodową, społeczną i osobistą chorego. Wykluczenie obecności innego schorzenia somatycznego lub psychicznego objawiającego się uczuciem zmęczenia.</p>
2.	<p>Kryteria małe: Przedłużone uczucie ogólnego zmęczenia po wcześniej tolerowanym wysiłku fizycznym lub mentalnym (trwające dłużej niż 24h). Nadmierna senność lub bezsenność. Znaczące pogorszenie pamięci i/lub koncentracji. Bóle mięśniowe. Wędrujące bóle stawowe bez obrzęku i zaczerwienienia. Niezlokalizowane bóle głowy o charakterze innym niż bóle głowy przed chorobą. Bolesne, powiększone węzły chłonne szyjne lub pachowe. Częste lub nawracające bóle gardła.</p>
<p>Kryteria małe występują lub nawracają w ciągu przynajmniej 6 kolejnych miesięcy choroby, ale nie pojawiły się przed wystąpieniem uczucia ciągłego zmęczenia.</p>	

Źródło: wg Fukudy i wsp. w modyfikacji własnej

Do rozpoznania zespołu przewlekłego zmęczenia upoważnia spełnienie przez chorego kryteriów dużych oraz wystąpienie co najmniej 4 z 8 objawów stanowiących kryteria małe [3]. Diagnoza stawiana na podstawie powyższych kryteriów jest diagnozą z wykluczenia, gdy żadna inna choroba pacjenta nie jest w stanie wyjaśnić pojawiających się u niego objawów [2, 4].

Część objawów niezawartych w kryteriach opracowanych przez CDC, zgłaszają pacjenci z rozpoznaniem ZPZ zamiennie częściej, w porównaniu do pacjentów bez rozpoznanego zespołu [5]. Są to m.in.: przewlekły kaszel, bóle uszu, dzwonienie w uszach, płytki oddech, uczucie duszności, anoreksja, biegunki, nudności, wzdęcia i bóle brzucha, zawroty głowy, uczucie suchości błon śluzowych, hipotensja ortostatyczna [5, 6]. Objawy te jednak nie mają wartości diagnostycznej.

Wielospecjalistyczny zespół lekarzy zgromadzonych w Myalgic Encephalomyelitis Association (MEA) zdefiniował w 2003 r. nowe kryteria kanadyjskie dla ZPZ (Carruthers i in., 2003) [6]. Kryteria te są lepsze w praktyce klinicznej, ponieważ bardziej stawiają nacisk na objawy dysfunkcji układu neurologicznego i immunologicznego, pojawiające się u pacjentów z ZPZ [6]. Inne kryteria diagnostyczne zostały opublikowane w 2011r. jako International Consensus Criteria (ICC; Carruthers i in., 2011) [6]. W kryteriach tych podkreślono znaczenie powysiłkowego uczucia zmęczenia, niskiej wytrzymałości fizycznej chorych (przy wykonywaniu wcześniej tolerowanych wysiłków), szybkiej męczliwości, narastającego charakteru objawów klinicznych oraz przedłużonego okresu regeneracji po wysiłku fizycznym lub mentalnym. Badania, przeprowadzone przez Jasona i wsp. [7], które porównywały pacjentów z rozpoznaniem ZPZ

postawionym zgodnie z kryteriami ICC z pacjentami spełniającymi kryteria CDC, ujawniły, że kryteria ICC identyfikują tych pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia, którzy mają większe nasilenie objawów klinicznych. W 2015 r. brytyjski Instytut Medyczny (US Institute of Medicine) zarekomendował zmianę nazwy zespołu przewlekłego zmęczenia (ZPZ, ang. CFS/ME) na – ogólnoustrojową nietolerancję wysiłku (ang. *systemic exertion intolerance disease*, SEID). Zarekomendowano również, aby diagnoza ZPZ nie była stawiana z wykluczenia, tylko na podstawie nowej klinicznej definicji i kryteriów rozpoznania przedstawionych w tabeli 2 [6].

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne SEID – US Institute of Medicine, 2015 r. [6]

Pacjent musi spełniać 3 poniższe kryteria:	
1.	Trwające minimum 6 kolejnych miesięcy, znaczne osłabienie poziomu zaangażowania się w życie zawodowe, edukację, życie społeczne czy sprawy prywatne, w porównaniu z okresem sprzed wystąpienia choroby, któremu towarzyszy przewlekłe, ciężkie zmęczenie, niebędące skutkiem ciągłego, nadmiernego wysiłku i nieustępujące po odpoczynku.
2.	Złe samopoczucie i zmęczenie narastające po wysiłku fizycznym lub umysłowym.
3.	Zmęczenie nie ustępuje po śnie.
Pacjent musi spełniać 1 z poniższych kryteriów:	
1.	Osłabienie funkcji poznawczych.
2.	Hipotensja ortostatyczna.
Aby kryteria było można uznać za spełnione, objawy muszą występować przez minimum połowę czasu trwania choroby z umiarkowanym, znacznym albo ciężkim nasileniem.	

Źródło: wg US Institute of Medicine w modyfikacji własnej

W 2018 r. Cotler i wsp. [8] sformułowali Kwestionariusz DePaul (*DePaul Symptom Questionnaire*, DSQ), w którym jako klucz do rozpoznania zespołu przewlekłego zmęczenia użyli ocenę występowania i nasilenia zmęczenia powysiłkowego (ang. *post-exertional malaise*, PEM), czyli przedłużonego uczucia ogólnego zmęczenia po wcześniejszym wysiłku fizycznym lub mentalnym (trwającego min. 24 h). Zmęczenie powysiłkowe uznawane jest za objaw patognomiczny zespołu przewlekłego zmęczenia, dlatego zastosowanie Kwestionariusza DePaul w diagnostyce ZPZ może zwiększyć prawdopodobieństwo rozpoznania.

Kryteria Fukudy z 1994 r., przyjęte w celu wyodrębnienia grupy przypadków klinicznych i zapobiegania przypadkowym rozpoznaniom ZPZ, są obecnie najczęściej używanymi kryteriami diagnostycznymi ZPZ u pacjentów biorących udział w projektach naukowych i badaniach klinicznych dotyczących ZPZ [9]. Z uwagi na mnogość kryteriów i kwestionariuszy, służących do rozpoznawania ZPZ, a także biorąc pod uwagę fakt, że ZPZ jest rozpoznaniem z wykluczenia, do jego postawienia rekomenduje się użycie więcej niż jednego zestawu kryteriów.

4. Epidemiologia zespołu przewlekłego zmęczenia

Częstość występowania ZPZ nie jest dokładnie określona. W zależności od przyjętych kryteriów rozpoznawczych oraz od stopnia restrykcyjności w ich przestrzeganiu, różne źródła podają częstość od 0,002% do 1% populacji [10]. Wiemy jednak, że

z uwagi na brak jednoznacznej definicji tej choroby oraz jasnych kryteriów jej rozpoznania, rzeczywista ilość pacjentów z ZPZ jest z pewnością dużo większa. Stereotypowy obraz pacjenta z ZPZ to kobieta rasy białej, w wieku 20-50 lat, należąca do klasy białej, najczęściej wykształcona i ambitna (*yuppie flu*) [11]. Osoby takie cierpią z powodu ciężkiego, przewlekłego zmęczenia, które obniża jakość ich życia (QOL) na wiele miesięcy lub lat z powodu braku specyficznego leczenia. ZPZ przynosi wymierne straty ekonomiczne społeczeństwu oraz służbie zdrowia [12].

5. Etiologia zespołu przewlekłego zmęczenia

Etiologia oraz patogeneza zespołu przewlekłego zmęczenia nie jest jak dotąd jednoznacznie wyjaśniona. Dlatego też nie istnieje na razie żaden specyficzny test lub marker pozwalający jednoznacznie rozpoznać tę chorobę [9, 13].

Duża częstość chorób współistniejących z zespołem przewlekłego zmęczenia sugeruje, że jego patogeneza musi obejmować cały układ, mechanizm albo wiele układów wpływających na siebie nawzajem, takich jak np. oś mózgowo-jelitowa albo autonomiczny układ nerwowy [12]. Badania zwracają uwagę na rolę układu immunologicznego w patogenezie ZPZ [14]. Objawy ZPZ są często poprzedzone grypopodobną infekcją wirusową, a mononukleozą zakaźną jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju ZPZ [15]. Dodatkowo u pacjentów z ZPZ występuje podwyższony poziom cytokin prozapalnych, zwiększona ekspresja markerów aktywacji limfocytów T – CD26 i CD38 oraz spadek poziomu komórek NK [16, 17].

Zwraca uwagę duża częstość występowania zaburzeń ze strony układu pokarmowego, takich jak m.in. bóle brzucha, zmiana rytmu wypróżnień, nudności, biegunki czy wzdęcia, u pacjentów z ZPZ [5, 13]. Pacjenci z przewlekłym zmęczeniem znacząco częściej mają w wywiadzie medycznym wcześniejsze rozpoznanie zespołu jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*, IBS) [18]. Częste współwystępowanie zespołu przewlekłego zmęczenia oraz zespołu jelita drażliwego może być związane z podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych, aktywujących oś mózgowo-jelitową [19]. U pacjentów z rozpoznaniem ZPZ oraz zespołem jelita drażliwego udowodniono występowanie wyższego poziomu IL-6, IL-8, IL-1 β oraz czynnika TNF- α [19]. Badania sugerują, że u pacjentów z przewlekłym zmęczeniem utrzymuje się stale w ścianie jelit rozlany, przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia [20], który stale aktywuje układ immunologiczny i nasila produkcję cytokin prozapalnych. Ważnym połączeniem pomiędzy układem immunologicznym a mózgiem jest oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa [21]. Aktywacja układu immunologicznego i zwiększony poziom cytokin prozapalnych nasilają poprzez tę oś uwalnianie kortykoliberyny (CRH) z podwzgórza, co aktywuje oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, podnosi poziom hormonów stresu w organizmie [21, 22] oraz, w odpowiedzi na ogólnoustrojową reakcję stresową, powoduje dysfunkcję i stan zapalny jelit [20].

Jedną z postulowanych etiologii zespołu przewlekłego zmęczenia jest, wspomniany wcześniej, utrzymujący się wysoki poziom cytokin prozapalnych oraz przewlekły, rozlany stan zapalny jelit [20]. W przewodzie pokarmowym człowieka znajduje się unikatowa mikroflora jelitowa składająca się z ponad 17 rodzajów bakterii, liczących łącznie ok. 500 różnych gatunków bakterii jelitowych [13]. W zdrowym organizmie bakterie te pozostają ze sobą w równowadze i regulują szereg reakcji oraz procesów ustrojowych u swojego gospodarza. Skład mikroflory jelitowej może jednak zostać zabu-

rzony przez szereg czynników, takich jak m.in. stres [23]. Udowodniono, że stres może zmniejszać liczebność populacji *Bifidobacteria* oraz *Lactobacilli* w mikroflorze jelitowej [24]. Wykazano, że bakterie z grupy *Bifidobacteria* redukują poziom jelitowego lipopolisacharydu (LPS) u myszy [25]. Powoduje to hamowanie LPS-zależnej aktywacji komórek NK, co znacząco zmniejsza poziom cytokin prozapalnych i cyklooksygenazy 2 (COX-2) [25]. Co ciekawe, stres (psychologiczny lub spowodowany wyczerpaniem fizycznym) jest dobrze udowodnionym czynnikiem ryzyka zespołu przewlekłego zmęczenia [16].

Badania dowodzą, że u osób z ZPZ występują wyraźne, oznaczalne zmiany w składzie mikroflory jelitowej, a mianowicie znacząco obniża się poziom *Bifidobacteria* i jednocześnie podwyższa się poziom bakterii tlenowych [26]. Oznaczenia składu mikroflory jelitowej z próbek kału pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia udowodniły, że bakterie *Escherichia coli* stanowiły 92,3% składu mikroflory tlenowej w grupie kontrolnej w porównaniu do 49% w grupie pacjentów z ZPZ. Natomiast tlenowe bakterie z rodzaju *Enterococcus* oraz *Streptococcus* były nadmiernie reprezentowane w mikroflorze u pacjentów z ZPZ [27, 28]. Ponadto wykazano, że im większy rozrost bakterii *Enterococcus* u pacjentów z ZPZ, tym cięższe występują u nich zaburzenia funkcji poznawczych oraz zaburzenia neurologiczne, takie jak niepokój, nerwowość, zaburzenia pamięci, łatwe zapominanie, dezorientacja [27]. Zmieniona mikroflora jelitowa może produkować większe ilości endotoksyn bakteryjnych, co może wpływać na wysoki poziom LPS u pacjentów z ZPZ [29].

Przewód pokarmowy w celu zabezpieczenia przed rozwojem niekontrolowanego, przewlekłego stanu zapalnego, rozwinął szczelną barierę jelitową, która ma za zadanie ograniczać nadmierny rozrost mikroflory jelitowej, hamować bezpośredni kontakt ściany jelita z bakteriami oraz chronić przed rozsiewem bakterii z światła jelit do sąsiadujących tkanek. Śluzówkowa bariera jelitowa, zbudowana z pojedynczej warstwy komórek nabłonkowych, jest jednym z najważniejszych mechanizmów odporności nieswoistej [13]. Oddziela wnętrze organizmu od „brudnego” środowiska zewnętrznego i przeciwdziała powstawaniu infekcji lub reakcji zapalnych [13]. Wykazano, że na skutek stresu u pacjentów z ZPZ może dochodzić do rozluźnienia połączeń w barierze jelitowej oraz przerwania jej ciągłości [16]. Dysfunkcja bariery jelitowej prowadzi do zmian w motoryce przewodu pokarmowego, nieprawidłowej sekrecji jelit oraz może powodować wystąpienie objawów dyspeptycznych. Może to częściowo wyjaśniać częste współwystępowanie zespołu przewlekłego zmęczenia z zespołem jelita drażliwego, gdyż zaburzenia w składzie mikroflory jelitowej (wyższy poziom *Veillonella* i *Lactobacillus* oraz niższy poziom *Bifidobacteria* niż w grupie kontrolnej) oraz dysfunkcja bariery jelitowej są znajdowane również u pacjentów z IBS [30-32]. Butt i wsp. udokumentowali, że objawy ZPZ były bardziej nasilone u pacjentów, u których jednocześnie współwystępował zespół jelita drażliwego [27]. Mikroflora jelitowa wpływa na wrażliwość, motorykę i odporność immunologiczną jelit oraz reguluje funkcjonowanie wyższych ośrodków w mózgu [32]. Zaburzenia w składzie bakterii jelitowych oraz dysfunkcja w obrębie bariery jelitowej może indukować objawy zespołu jelita drażliwego. Te same mechanizmy mogą przyczyniać się do powstawania zespołu przewlekłego zmęczenia – zmieniona mikroflora jelitowa może powodować zwiększoną produkcję endotoksyn bakteryjnych i wyższy poziom bakteryjnego LPS,

a translokacja LPS przez rozszczelnione połączenia w uszkodzonej barierze jelitowej może aktywować układ immunologiczny i zwiększać syntezę cytokin prozapalnych.

Funkcjonowanie bariery jelitowej oraz aktywność przewodu pokarmowego są kontrolowane przez wewnętrzny układ nerwowy jelit, będący częścią przywspółczulnego autonomicznego układu nerwowego. Zwoje jelitowe tworzą dwa sploty nerwowe – splot mięśniówkowy Auerbacha (zewnątrzny) oraz splot podśluzówkowy Meissnera (wewnętrzny). Splot Auerbacha odpowiada głównie za motorykę jelit, natomiast splot Meissnera wraz z włóknami nerwowymi blaszki właściwej błony śluzowej jelit reguluje transport przeznabłonkowy [13]. Autonomiczny układ nerwowy przewodu pokarmowego łączy się z ośrodkowym układem nerwowym, tworząc oś mózgowo-jelitową. Utrzymywanie się przewlekłego stanu zapalnego jelit o niskim stopniu nasilenia oraz zwiększona produkcja cytokin prozapalnych powodują zmiany w splotach nerwowych przewodu pokarmowego, takie jak: zmiany w ilości i składzie syntetyzowanych i wydzielanych neurotransmiterów, zmiany w ilości zwojów nerwowych oraz stan zapalny w obrębie jelitowych zwojów nerwowych związany z przenikaniem limfocytów i mastocytów przez ścianę jelita [33, 34]. Te przewlekłe zmiany w funkcjonowaniu układu nerwowego przewodu pokarmowego są przekazywane za pośrednictwem osi mózgowo-jelitowej do ośrodkowego układu nerwowego i mogą powodować występowanie u pacjentów z ZPZ następujących objawów: bóle i zawroty głowy, pogorszenie pamięci i koncentracji, obniżenie nastroju, przewlekłe zmęczenie.

Zespołowi przewlekłego zmęczenia towarzyszy narastający stres oksydacyjny. Pacjenci cierpiący na choroby przewlekłe, takie jak m.in. ZPZ, mają niższy poziom L-glutationu [35]. Niedobór L-glutationu nasila stres oksydacyjny, co skutkuje powstaniem niebezpiecznej zależności. Stres oksydacyjny powstaje przy zaburzeniu równowagi pomiędzy produkcją reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) a ich usuwaniem przez antyoksydanty. W odpowiedzi na umiarkowany stres oksydacyjny tkanki reagują zwykle zwiększeniem produkcji antyoksydantów. Natomiast w odpowiedzi na ciężki stres oksydacyjny, gdy wyczerpują się ogólnoustrojowe źródła antyoksydantów i nie jest możliwe zsyntetyzowanie ich w odpowiedniej ilości, pojawia się zaburzenie równowagi pomiędzy stężeniem reaktywnych form tlenu i antyoksydantów i dochodzi do uszkodzenia tkanek [13].

Maes i wsp. [36] ustalili w swoich badaniach, że stres oksydacyjny i nitrooksydacyjny odgrywają istotną rolę w patofizjologii ZPZ. Zwiększone stężenie cytokin prozapalnych, uszkodzenie tkanek przez reaktywne formy tlenu (ROR) oraz azotu (ang. *reactive nitrogen species*, RNS), nadmierna produkcja cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz translokacja Gram ujemnych Enterobakterii przez uszkodzoną barierę jelitową mogą generować objawy zespołu przewlekłego zmęczenia, takie jak zmęczenie, objawy grypopodobne, bóle głowy i stawów, objawy dyspeptyczne imitujące zespół jelita drażliwego, a także zaburzenia neurokognitywne.

Zaburzony skład mikroflory jelitowej może generować poważne konsekwencje dla zdrowia gospodarza. Niekorzystne gatunki bakterii w przewodzie pokarmowym w kontakcie z metalami ciężkimi produkują zwiększone ilości siarkowodoru (H₂S) [37]. Siarkowodor powoduje blokadę cytochromu c i supresję mitochondrialnego oddychania wewnątrzkomórkowego dużo bardziej niż toksyczne cyjanki [38]. Nadmiar toksycznego siarkowodoru, produkowanego przez rozrost szkodliwych gatunków bakterii

w mikroflorze jelitowej, przyczynia się do pogłębiania uszkodzenia bariery jelitowej, stymuluje produkcję szkodliwych ROS oraz zaburza funkcjonowanie mitochondriów [39]. Udowodniono, że patologiczny rozrost Gram dodatnich bakterii produkujących kwas mlekowy u pacjentów z ZPZ prowadzi do zwiększenia produkcji siarkowodoru w przewodzie pokarmowym i nasila serię reakcji pozbawiających komórki tlenu i energii [13].

Rola dysfunkcji i rozszczelnienia bariery jelitowej w patogenezie ZPZ jest ostatnio coraz częściej podkreślana – jako najbardziej prawdopodobna etiologia tego zespołu [16]. Co ciekawe, siarkowódor poza tym, że może przyczyniać się do uszkodzenia bariery jelitowej, jest również obecny w jelitowych zwojach nerwowych. Schemann i wsp. udowodnili w swoich badaniach, że ponad 90% nerwów oplatających przewód pokarmowy zawiera enzymy produkujące H₂S [40]. Co więcej, H₂S zwiększa przewodnictwo nerwowe w obrębie aksonów i może wpływać na aktywność osi mózgowo-jelitowej.

Myhill i wsp. w swoich badaniach testują hipotezę, że etiologia ZPZ związana jest z dysfunkcją metaboliczną skutkującą niedoborem produkowanej energii, czyli prawdopodobnie z uszkodzeniem mitochondriów [41]. W tym celu przebadali 71 pacjentów z ZPZ oraz 53 zdrowe osoby, przeprowadzając badanie krwi polegające na oznaczeniu pięciu parametrów biochemicznych świadczących o funkcjonowaniu energetycznym komórek badanych osób (na przykładzie neutrofilii krwi obwodowej). Wykazano dysfunkcję mitochondriów w komórkach pacjentów z ZPZ, przejawiającą się zmniejszeniem ilości mitochondriów w komórce oraz zmniejszeniem efektywności regeneracji ATP z ADP. Prowadziło to do nasilonego metabolizmu beztlenowego komórek u pacjentów z ZPZ i nasilonych objawów powysiłkowych, takich jak bóle mięśniowe, uczucie ciężkości i osłabienia, bóle głowy i gardła. Objawy takie, indukowane wysiłkiem umysłowym lub fizycznym, są bardzo zbliżone do patognomicznego dla ZPZ powysiłkowego narastania zmęczenia (*postexertional malaise*, PEM) [42]. Wysilek fizyczny powoduje u tych pacjentów narastanie stresu oksydacyjnego i wyczerpania mitochondriów, co osłabia funkcjonowanie mięśni [43]. Biopsje tkanki mięśniowej przeprowadzone u pacjentów z potwierdzonym ZPZ ukazały nieprawidłową budowę i funkcjonowanie mitochondriów w tej grupie chorych [40]. Dodatkowo udowodniono, że stopień dysfunkcji mitochondriów jest silnie powiązany ze stopniem ciężkości nasilenia objawów zespołu przewlekłego zmęczenia [41].

U części pacjentów z ZPZ występuje niedobór koenzymu Q10 [43]. Koenzym Q10 jest kofaktorem w mitochondrialnej produkcji ATP, a także posiada zdolności antyoksydacyjne i przeciwzapalne. W badaniach Maes'a i wsp. ponad 40% pacjentów z ZPZ miało poziom koenzymu Q10 poniżej normy (< 490 mikrog/L) [44]. Suplementacja koenzymu Q10 może przyczynić się do obniżenia stanu zapalnego i redukcji objawów u pacjentów z ZPZ, jednak wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach.

6. Wpływ zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na rozwój Zespołu Przewlekłego Zmęczenia

Od dawna badacze postulują infekcję wirusową, jako trigger, specyficzny czynnik spustowy, inicjujący kaskadę procesów molekularnych i biochemicznych, prowadzący do rozwoju Zespołu Przewlekłego Zmęczenia u osób predysponowanych, prawdopodobnie za sprawą czynników genetycznych [6]. Istnieją dowody naukowe potwier-

dzające rozwój ZPZ po zakażeniu wirusem Epsteina-Barr, enterowirusami, wirusami hepatotropowymi, Parvovirusem B19, wirusem Ebola, *Coxiella burnetii*, wirusem polio [6]. Podkreśla się, że infekcja wirusowa może zapoczątkowywać „burzę cytokinową” i łańcuch przewlekłej aktywacji cytokin prozapalnych, co może pobudzać układ immunologiczny. Naturalną reakcją organizmu na walkę układu immunologicznego z infekcją jest „poczucie bycia chorym”, w tym osłabienie i zmęczenie, ale także wiele innych objawów charakterystycznych dla ZPZ. Aktywowana przez cytokiny prozapalne inicjacja komórek układu odpornościowego oraz niskiego stopnia neurozapalenie z aktywacją mikrogleju mogą leżeć u podłoża ZPZ [6].

COVID-19 to infekcja wirusowa wywołana przez wirusa SARS-CoV-2, który atakuje głównie układ oddechowy, a początkowe objawy często obejmują duszność i gorączkę. Aktualnie na świecie odnotowano jak dotąd niespełna 190 mln potwierdzonych przypadków zakażeń, a ponad 4 mln z zakażonych osób zmarły (dane na dzień 15.07.2021 r.). Istotna część ozdrowieńców COVID-19 doświadcza długotrwałych konsekwencji zdrowotnych, m.in. rozwoju przewlekłego zmęczenia.

W ostrej fazie choroby COVID-19 może dochodzić do uszkodzenia wielonarządowego, przede wszystkim płuc, serca, nerek, co może samo w sobie prowadzić do rozwoju przewlekłych powikłań. Dlatego u niektórych osób z uporczywym, wyniszczającym zmęczeniem po COVID-19, udokumentowane uszkodzenie tych narządów może być wystarczającym wyjaśnieniem ich zmęczenia [45]. Jednak wiele przypadków rozwoju przewlekłego zmęczenia występuje u ozdrowieńców, u których nie doszło do trwałego uszkodzenia narządów wewnętrznych. Następuje po ostrych infekcjach, o których nie wiadomo, że powodują trwałe uszkodzenie serca, płuc lub nerek oraz u osób bez współistniejącego PTSD lub depresji. W typowym przypadku ME/CFS w szczególności, wywołująca choroba „podobna do infekcji” najczęściej wydaje się być przejściową infekcją lub infekcją pierwotną, która staje się trwała i zwykle nie powoduje przewlekłej dysfunkcji wielonarządowej [45]. Patogeneza rozwoju przewlekłego zmęczenia po COVID-19 prawdopodobnie może być bardzo zbliżona do opisanej wcześniej kaskady cytokinowej po infekcji wirusowej. Ostateczna etiologia ZPZ wymaga prowadzenia dalszych badań naukowych i ostatecznego wyjaśnienia. Przewrotnie można powiedzieć, że jednym z dobrych efektów pandemii może być wzrost świadomości istnienia choroby, jaką jest Zespół Przewlekłego Zmęczenia. Do tej pory choroba ta obecna była głównie w świecie naukowym, natomiast wśród klinicystów i osób na co dzień mających styczność z cierpiącymi na nią pacjentami, wiedza o ZPZ była bardzo niska.

7. Podsumowanie

Podsumowując, przegląd obecnie dostępnych badań podejmujących próbę wyjaśnienia etiologii Zespołu Przewlekłego Zmęczenia pokazuje, że etiologia ta może być złożona i wieloczynnikowa. Najbardziej prawdopodobne wydają się teorie poinfekcyjnej kaskady cytokinowej, zaburzeń w składzie mikroflory jelitowej i dysfunkcji bariery jelitowej, zaburzeń na osi mózgowo-jelitowej i mózgowo-nadnerczowej, utrzymywania się w organizmie niskiego stopnia pobudzenia układu immunologicznego oraz przewlekłego stresu oksydacyjnego. Dalsze prowadzenie badań naukowych w zakresie wyjaśnienia etiologii i patogenety ZPZ jest niezbędne. Umożliwi to w przyszłości opracowanie markera biochemicznego pozwalającego jednoznacznie postawić rozpoznanie ZPZ, a także przyczyni się do opracowania skutecznego sposobu leczenia przyczynowego tej choroby.

Literatura

1. Holmes G.P., Kaplan J.E., Gantz N.M., Komaroff A.L., Schonberger L.B., Straus S.E., Tosato G., *Chronic fatigue syndrome: a working case definition*, Annals of Internal Medicine, 108(3), 1988, s. 387-389.
2. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I., Sharpe M.C., Dobbins J.G., Komaroff A., *The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study*, Annals of Internal Medicine, 121(12), 1994, s. 953-959.
3. Kurowski M., Kuna P., *Zespół przewlekłego zmęczenia*, Alergia Astma Immunologia, 2(4), 1997, s. 223-228.
4. Carruthers B.M., van de Sande M.I., De Meirleir K.L., Klimas N.G., Broderick G., Mitchell T., Bateman L., *Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria*, Journal of Internal Medicine, 270(4), 2011, s. 327-338.
5. Komaroff A.L., Fagioli L.R., Geiger A.M., Doolittle T.H., Lee J., Kornish R.J., Guerriero R.T., *An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome*, The American Journal of Medicine, 100(1), 1996, s. 56-64.
6. Shepherd D.C., Chaudhuri A., *ME/CFS/PVFS: An exploration of the key clinical issues*, ME Association, 2019.
7. Jason L.A., Sunnquist M., Brown A., Evans M., Newton J.L., *Are Myalgic Encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome different illnesses? A preliminary analysis*, Journal of Health Psychology, 21(1), 2016, s. 3-15.
8. Cotler J., Holtzman C., Dudun C., Jason L.A., *A brief questionnaire to assess post-exertional malaise*, Diagnostics, 8(3), 2018, s. 66.
9. Campagnolo N., Johnston S., Collatz A., Staines D., Marshall-Gradisnik S., *Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review*, Journal of Human Nutrition and Dietetics, 30(3), 2017, s. 247-259.
10. Straus S.E., Komaroff A.L., Wedner H.J., *Chronic fatigue syndrome: point and counterpoint*, Journal of Infectious Diseases, 170(1), 1994, s. 1-6.
11. Gunn W.J., Connell D.B., Randall B., *Epidemiology of chronic fatigue syndrome: the Centers for Disease Control Study*, In Ciba Foundation Symposium 173-Chronic Fatigue Syndrome: Chronic Fatigue Syndrome: Ciba Foundation Symposium 173, 2007, s. 83-101.
12. Bombardier C.H., Buchwal D., *Chronic fatigue, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia: disability and health-care use*, Medical Care, 1996, s. 924-930.
13. Lakhan S.E., Kirchgessner A., *Gut inflammation in chronic fatigue syndrome*, Nutrition & Metabolism, 7(1), 2010, s. 79.
14. Fletcher M.A., Zeng X.R., Barnes Z., Levis S., Klimas N.G., *Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome*, Journal of Translational Medicine, 7(1), 2009, s. 96.
15. White P.D., Thomas J.M., Amess J., Crawford D.H., Grover S.A., Kangro H.O., Clare A.W., *Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever*, The British Journal of Psychiatry, 173(6), 1998, s. 475-481.
16. Maes M., Mihaylova I., Leunis J.C., *Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria in chronic fatigue syndrome (CFS): indication for the involvement of gram-negative enterobacteria in the etiology of CFS and for the presence of an increased gut-intestinal permeability*, Journal of Affective Disorders, 99(1-3), 2007, s. 237-240.
17. Lorusso L., Mikhaylova S.V., Capelli E., Ferrari D., Ngonga G.K., Ricevuti G., *Immunological aspects of chronic fatigue syndrome*, Autoimmunity reviews, 8(4), 2009, s. 287-291.
18. Aaron L.A., Burke M.M., Buchwald D., *Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder*, Archives of Internal Medicine, 160(2), 2000, s. 221-227.

19. Scully P., McKernan D.P., Keohane J., Groeger D., Shanahan F., Dinan, T.G., Quigley E.M., *Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity*, The American Journal of Gastroenterology, 105(10), 2010, s. 2235.
20. Clarke G., Quigley E.M., Cryan J.F., Dinan T.G., *Irritable bowel syndrome: towards biomarker identification*, Trends in Molecular Medicine, 15(10), 2009, s. 478-489.
21. Gaab J., Rohleder N., Heitz V., Engert V., Schad T., Schürmeyer T.H., Ehlert U., *Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome*, Psychoneuroendocrinology, 30(2), 2005, s. 188-198.
22. Raber J., Sorg O., Horn T.F.W., Yu N., Koob G.F., Campbell I.L., Bloom F.E., *Inflammatory cytokines: putative regulators of neuronal and neuro-endocrine function*, Brain research Reviews, 26(2-3), 1998, s. 320-326.
23. Jiménez M.B., *Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last*, Revista Espanola de Enfermedades Digestivas, 101(8), 2009, s. 553-564.
24. Bailey M.T., Lubach G.R., Coe C.L., *Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 38(4), 2004, s. 414-421.
25. Riedel C.U., Foata F., Philipp, D., Adolfsson O., Eikmanns B.J., Blum S., *Anti-inflammatory effects of bifidobacteria by inhibition of LPS-induced NF- κ B activation*, World Journal of Gastroenterology: WJG, 12(23), 2006, s. 3729.
26. Logan A.C., Rao A.V., Irani D., *Chronic fatigue syndrome: lactic acid bacteria may be of therapeutic value*, Medical Hypotheses, 60(6), 2003, s. 915-923.
27. Butt H.L., Dunstan R.H., McGregor N.R., Roberts T.K., *Bacterial colonisation in patients with persistent fatigue*, In Proceedings of the AHMF International Clinical and Scientific Conference, 2001, s. 1-2.
28. Sheedy J.R., Wettenhall R.E., Scanlon D., Gooley P.R., Lewis D.P., Mcgrego N., De Meirleir K.L., *Increased d-lactic acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome*, In vivo, 23(4), 2009, s. 621-628.
29. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T., Guiot Y., Everard A., Rottier O., Muccioli G.G., *Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability*, 58(8), 2009, s. 1091-1103.
30. Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A., Swidsinski S., Loening-Baucke V., Ortner M., Lochs H., *Mucosal flora in inflammatory bowel disease*, Gastroenterology, 122(1), 2002, s. 44-54.
31. Zhou Q., Zhang B., Verne G.N., *Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome*, Pain, 146(1-2), 2009, s. 41-46.
32. Lee K.J., Tack J., *Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome*, Neurogastroenterology & Motility, 22(5), 2010, s. 493-498.
33. Törnblom H., Lindberg G., Nyberg B., Veress B., *Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome*, Gastroenterology, 123(6), 2002, s. 1972-1979.
34. De Giorgio R., Camilleri M., *Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology*, Neurogastroenterology & Motility, 16(5), 2004, s. 515-531.
35. Sido B., Hack V., Hochlehnert A., Lipps H., Herfarth C., Dröge W., *Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease*, Gut, 42(4), 1998, s. 485-492.
36. Maes M., Twisk F.N., *Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio) psychosocial model versus a bio (psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways*, BMC Medicine, 8(1), 2010, s. 35.

37. Wagner F., Asfar P., Calzia E., Radermacher P., Szabów C., *Bench-to bedside review: Hydrogen sulfide – the third gaseous transmitter: applications for critical care*, Critical Care, 13(3), 2009, s. 213.
38. Reiffenstein R.J., Hulber W.C., Roth S.H., *Toxicology of hydrogen sulfide*, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 32(1), 1992, s. 109-134.
39. Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J.L., *The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver*, Gastroenterology, 131(1), 2006, s. 259-271.
40. Schicho R., Krueger D., Zeller F., Von Weyhern C.W.H., Frieling T., Kimuran H., Schemann M., *Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the Guinea-pig and human colon*, Gastroenterology, 131(5), 2006, s. 1542-1552.
41. Myhill S., Booth N.E., McLaren-Howard J., *Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction*, International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2(1), 2009, s. 1.
42. Sheedy J.R., Wettenhall R.E., Scanlon D., Gooley P.R., Lewis D.P., Mcgregor N., De Meirleir K.L., *Increased d-lactic acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome*, In Vivo, 23(4), 2009, s. 621-628.
43. Jammes Y., Steinberg J.G., Mambrini O., Bregeon F., Delliaux S., *Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise*, Journal of Internal Medicine, 257(3), 2005, s. 299-310.
44. Maes M., Mihaylova I., Kubera M., Uytterhoeven M., Vrydags N., Bosmans E., *Coenzyme Q10 deficiency in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neurocognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in ME/CFS due to cardiovascular disorder*, Neuro Endocrinology Letters, 30(4), 2009, s. 470-476.
45. Komaroff A.L., Bateman L., *Will COVID-19 Lead to Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome?*, Frontiers in Medicine, 7, 2021, s. 1132.

Etiologia Zespołu Przewlekłego Zmęczenia – podsumowanie aktualnej wiedzy

Streszczenie

Zespół Przewlekłego Zmęczenia (ZPZ) jest to ciężka i obezwładniająca choroba, której etiologia nie została jak dotąd wyjaśniona. Implikuje to brak specyficznego biomarkera, służącego do rozpoznania ZPZ, a także brak przyczynowego leczenia. Istnieje szereg kryteriów diagnostycznych ułatwiających rozpoznanie ZPZ, jednak nadal jest to rozpoznanie z wykluczenia. W rozdziale tym dokonano przeglądu systematycznego literatury naukowej, podsumowując dostępną wiedzę na temat prawdopodobnej etiologii Zespołu Przewlekłego Zmęczenia. W sposób szczególny uwzględniono również aktualny temat wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na rozwój objawów ZPZ. Jednoznaczne wyjaśnienie etiologii ZPZ jest niezbędne dla dalszego rozwoju wiedzy naukowej na temat Zespołu Przewlekłego Zmęczenia.

Słowa kluczowe: zespół przewlekłego zmęczenia, etiologia, czynniki ryzyka, patogenez, przewlekłe zmęczenie związane z COVID-19

The etiology of the Chronic Fatigue Syndrome – current knowledge summary

Abstract

Chronic Fatigue Syndrome (CFE) is a severe and disabling disease whose etiology has not yet been elucidated. This implies the lack of a specific biomarker for the diagnosis of PE, and no causal treatment. There are a number of diagnostic criteria that facilitate the diagnosis of PE, but it is still a diagnosis with exclusion. This chapter reviews the scientific literature systematically, summarizing the available knowledge about the probable etiology of Chronic Fatigue Syndrome. The current topic of the influence of SARS-CoV-2 virus infection on the development of symptoms of IPC was also taken into account in particular. A clear explanation of the etiology of PE is necessary for the further development of scientific knowledge about the Chronic Fatigue Syndrome.

Keywords: chronic fatigue syndrome, etiology, risk factors, pathogenesis, chronic fatigue induced by COVID-19

Choroby neurodegeneracyjne – rola badań immunohistochemicznych w diagnostyce

1. Wprowadzenie

Choroby neurodegeneracyjne związane są z postępującymi uszkodzeniami komórek budujących struktury należące do układu nerwowego. Schorzenia te są groźne głównie z tego względu, że dojrzałe komórki układu nerwowego (z bardzo nielicznymi wyjątkami) nie mają tendencji do regeneracji czy do powielania się, zatem uszkodzenia dokonane w obrębie tkanki nerwowej nie są możliwe do naprawienia. Większość chorób neurodegeneracyjnych jest znanych w medycynie od dawna, wciąż jednak znajdują się one w centrum zainteresowania badaczy, gdyż nie dysponujemy zadowalającymi metodami ich leczenia.

Do grupy schorzeń neurodegeneracyjnych zaliczana jest znaczna liczba jednostek chorobowych, wśród nich wymienia się chorobę Alzheimera, która należy do najczęściej występujących chorób otępiennych.

Poszczególne choroby neurodegeneracyjne różnią się od siebie nie tylko mechanizmem powstawania, ale i prezentowanymi przez chorych dolegliwościami, które są zależne od tego, w jakiej części układu nerwowego zlokalizowany jest proces chorobowy.

Objawy chorób neurodegeneracyjnych związane mogą być z zaburzeniami czynności ruchowych – pojawiać się może wzmożone napięcie mięśniowe i sztywność (np. w chorobie Parkinsona) oraz zaburzenia koordynacji ruchowej (jak w przypadku zespołu ataksja-teleangiektazja). Innymi problemami, związanymi z chorobami neurodegeneracyjnymi są zaburzenia funkcji poznawczych. Pacjenci doświadczają narastających zaburzeń pamięci, znacznie upośledzona może być też ich uwaga. Demencja jest najbardziej uciążliwym objawem chorób neurodegeneracyjnych, występuje w około 60-70% przypadków. Najczęstszą przyczyną otępienia jest **choroba Alzheimera** (*Alzheimer Disease, AD*) [1, 2]. Uczeni wciąż usiłują dociec, co dokładnie leży u podłoża chorób otępiennych. Wiadomo jednak, że choroby te nieuchronnie prowadzą do stopniowej i nieodwracalnej utraty komórek nerwowych w mózgu, a w konsekwencji do stopniowego upośledzenia sprawności intelektualnej.

Choroba Parkinsona jest postępującym schorzeniem mózgu. Główne objawy to sztywność, spowolnienie oraz drżenie spoczynkowe prowadzące do postępującego

¹ beata.cichacz-kwiatkowska@wp.pl, Katedra i Zakład Histologii, Embriologii i Cytofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl.

² joanna.sekita-krzak@wp.pl, Katedra i Zakład Histologii, Embriologii i Cytofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl.

³ martasochocka@wp.pl, Katedra i Zakład Histologii, Embriologii i Cytofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl.

⁴ patrycjachylińskawrzos@umlub.pl, Katedra i Zakład Histologii, Embriologii i Cytofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl.

⁵ barbarajodlowskajedrych@umlub.pl, Katedra i Zakład Histologii, Embriologii i Cytofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl.

upośledzenia sprawności ruchowej. W największym stopniu upośledzone są ruchy precyzyjne, choremu coraz większą trudność sprawia np. pisanie, zapinanie guzików, spożywanie posiłków. Jak dotąd przyczyna choroby Parkinsona nie jest znana. Istotę procesu chorobowego stanowi postępujące zwyrodnienie oraz zanik komórek nerwowych istoty czarnej śródmózgowia. Komórki te odpowiedzialne są za produkcję neuroprzekaźnika zwanego dopaminą, który odpowiada za czynność motoryczną (ruchową), koordynację oraz napięcie mięśniowe. W przebiegu schorzenia dochodzi do zmniejszenia ilości dopaminy w jądrach podkorowych. Dopiero zniszczenie ok. 80% puli neuronów dopaminergicznych skutkuje ujawnianiem się objawów chorobowych, dzieje się tak dzięki bardzo dużym możliwościom kompensacyjnym ludzkiego mózgu. Rozpatrując etiologię choroby bierze się również pod uwagę uwarunkowania genetyczne. W kilku procentach przypadków schorzenie występuje rodzinie.

Stwardnienie zanikowe boczne (SLA) jest ciężką chorobą, w której dochodzi do uszkodzenia centralnego lub obwodowego układu nerwowego. Stwardnienie zanikowe boczne jest, po chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona, trzecią pod względem częstości występowania **chorobą neurodegeneracyjną**. Schorzenie zaczyna rozwijać się pomiędzy 50. a 70. rokiem życia. Mężczyźni chorują dwa razy częściej niż kobiety. U młodych osób SLA jest bardzo rzadkie.

Choroba Picka, inaczej otępienie czołowo-skroniowe, zostało po raz pierwszy opisane pod koniec XIX wieku przez Arnolda Picka na podstawie makroskopowych zmian mózgu. Charakteryzuje się ogniskowym zanikiem mózgu, masowymi zanikami neuronów oraz występowaniem komórek i ciał Picka w obszarach skroniowych i czołowych mózgu. Szczyt zachorowania przypada przed 60. rokiem życia.

Choroba Alpersa to rzadka, postępująca, uwarunkowana genetycznie choroba neurodegeneracyjna ośrodkowego układu nerwowego, rozwijającą się w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie. Może być spowodowana mutacjami w locus 15q25 w genie kodującym mitochondrialną polimerazę gamma. Dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Początek chorób neurodegeneracyjnych jest bardzo trudny do uchwycenia, a większość diagnoz stawiana jest zbyt późno, zazwyczaj gdy zmiany neurodegeneracyjne są już rozległe. Choroby neurodegeneracyjne to choroby nieuleczalne a podejmowana terapia ma na celu złagodzenie objawów oraz zahamowanie i spowolnienie postępujących zmian. Dlatego też niezmiernie ważne jest odpowiednio wczesne rozpoznanie i podjęcie odpowiedniego leczenia.

Sformułowano wiele hipotez starających się wyjaśnić procesy prowadzące do neurodegeneracji, najczęściej wymieniana jest teoria kaskady amyloidowej. Metody immunohistochemiczne pozwalają na wykrycie, zlokalizowanie i oznaczenie zmian neurodegeneracyjnych. Wykorzystywane są tutaj przeciwciała poliklonalne i monoklonalne, a same badania charakteryzują się dużą czułością i swoistością.

2. Objawy i epidemiologia choroby Alzheimera

Choroba Alzheimera (*Alzheimer Disease*, AD) należy do najczęściej występujących chorób otępiennych [1, 2]. W zależności od źródła dotyczy ona od 60% do nawet 80% wszystkich przypadków tego rodzaju chorób [3, 4]. Zgodnie z definicją WHO (ICD-10) otępienie to zespół objawów spowodowany przewlekłą lub postępującą chorobą mózgu, charakteryzujący się upośledzeniem funkcji poznawczych (pamięć, myślenie, orientacja,

rozumienie, liczenie, język, uczenie się, ocenianie). Zaburzeniom tym często towarzyszą lub poprzedzają je nieprawidłowości w zakresie funkcji emocjonalnych (apatia, drażliwość, labilność emocjonalna) oraz zaburzenia zachowania i motywacji [5]. Osłabienie funkcji poznawczych z zaburzeniami kontroli i zmianami zachowania związane z AD stanowią nie tylko problem jednostkowy, dotyczący samego pacjenta, ale także problem dotykający jego rodziny i najbliższego otoczenia. Skutki tej choroby negatywnie wpływają również na sferę społeczną i ekonomiczną, które związane są z życiem zawodowym i nakładami finansowymi przeznaczanymi na opiekę i leczenie [9]. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia otępienia typu alzheimerowskiego jest wiek [1]. Ryzyko AD wzrasta szczególnie w przedziale pomiędzy 65. a 85. rokiem życia – wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania AD podwaja się u osób powyżej 65. roku życia co 4,5 roku [6]. Ryzyko to dla osób w wieku 60 lat wynosi 1%, natomiast dla 80-latków szansa wystąpienia wynosi już około 20% i więcej [1, 3]. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych AD występuje u 5-7% osób po 65. roku życia, natomiast w Polsce dotyka ona 5,7-10% populacji osób w podeszłym wieku [6]. Prognozy demograficzne zakładają wydłużanie się średniej długości życia i starzenie się społeczeństwa, szczególnie w krajach uprzemysłowionych [1, 4], co oznacza zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń związanych z podeszłym wiekiem, w tym choroby Alzheimerera [8].

Choroba Alzheimerera najprawdopodobniej rozwija się przez wiele lat przed wystąpieniem objawów klinicznych. Przebieg choroby jest odmienny u różnych pacjentów. Czas przeżycia od momentu rozpoznania zależy od wieku wystąpienia zmian i jest zróżnicowany – u niektórych znaczne pogorszenie następuje w okresie 2-3 lat, natomiast w innych przypadkach choroba ma znacznie wolniejszy przebieg i może trwać nawet 10 lat [15]. Uważa się, że średni czas od postawienia diagnozy do śmierci wynosi 8,3 roku dla pacjentów w wieku 65 lat [16]. Biorąc pod uwagę wiek zachorowania wyróżnia się dwa główne typy AD: o wczesnym początku (występującą < 65. roku życia, *early onset AD*, EOAD) oraz o późnym początku (występującą > 65. roku życia, *late onset AD*, LOAD). Natomiast klasyfikacja oparta na liczbie osób dotkniętych AD w rodzinie wyróżnia postać rodzinną AD (FAD, co najmniej 2 przypadki zachorowania w rodzinie) oraz postać sporadyczną AD (SAD, bez uwarunkowań rodzinnych) [2]. Większą zachorowalność obserwuje się u kobiet, co wynika z udziału estrogenów w rozwoju AD oraz dłuższej w porównaniu do mężczyzn długości życia kobiet [4, 16]. Do pierwszych objawów towarzyszących otępieniu w AD zaliczane są zaburzenia pamięci, w tym zapamiętywanie i uczenie się nowych informacji, czy trudności w przypomnianiu sobie niedawnych zdarzeń [6]. Najprawdopodobniej związane jest to z uszkodzeniem przyśrodkowych struktur skroniowych, w tym hipokampa [15]. W tym stadium choroby zaczynają wycofywać się z życia zawodowego i społecznego. Często towarzyszy temu apatia. Stopniowo pacjenci stają się coraz bardziej zależni od otoczenia i w końcowym etapie choroby wymagają całodobowej opieki [6]. Początek AD jest bardzo trudny do uchwycenia, a większość diagnoz stawiana jest zbyt późno, zazwyczaj gdy zmiany neurodegeneracyjne są już rozległe. Szacuje się, że w Polsce właściwe rozpoznanie otępienia w przebiegu AD dotyczy około 15-20% pacjentów [6, 9]. Tylko 8-9% chorych otrzymuje adekwatną terapię [15].

2.1. Patogeneza choroby Alzheimerera

U podłoża chorób neurodegeneracyjnych leżą stopniowe i nieodwracalne zmiany w mózgu polegające na zwyrodnieniu i obumieraniu neuronów. Towarzyszą temu zaburzenia szlaków przekazywania sygnałów oraz powstawanie niefizjologicznych białek zdolnych do agregacji i odpornych na działanie enzymów. Choroba Alzheimerera (*Alzheimer Disease*, AD) należy do najczęściej występujących chorób otępiennych [1, 2]. Neurodegeneracja rozpoczyna się w przyśrodkowych strukturach skroniowo-limbicznych (ciało migdałowe, hipokamp), a następnie obejmuje korę nową (skroniową, ciemieniową i czołową), jądra przodomózgowia i jądra podkorowe [13]. U pacjentów z AD stwierdza się obecność w tkance nerwowej zewnątrzkomórkowych blaszek amyloidowych (*amyloid plaques*, A β) i wewnątrzkomórkowych zwyrodnień włóknkowych typu Alzheimerera (*neurofibrillary tangles*, NFTs), a także dystroficznych neurytów (*dystrophic neurites*, DN), nitek neuropilowych (*neuropil threads*), ciał Hirano oraz zwyrodnień ziarnisto-włóknkowych (*granulovacuolar degeneration*, GVD) [12, 29]. Odkładanie tych struktur w tkance nerwowej i w naczyniach mózgowych uruchamia szereg zmian patologicznych prowadzących do rozwoju otępienia.

Złogi amyloidowe mogą występować w trzech postaciach – jako blaszki klasyczne, dyfuzyjne i prymitywne. Klasyczna blaszka składa się z rdzenia utworzonego przez patologiczne białko β -amyloidu (A β). Peptyd ten składa się z 40–42 aminokwasów, a powstaje z białkowego prekursora amyloidu (*amyloid precursor protein*, APP). W wyniku proteolitycznego rozcinania łańcucha polipeptydowego APP przez enzymy określane jako sekretazy (głównie β - i γ -sekretazy) powstają peptydy A β 40 i A β 42, które składają się odpowiednio z 40 i 42 aminokwasów. Dłuższy peptyd ze względu na znaczną hydrofobowość charakteryzuje się większą tendencją do tworzenia fibryli i uważany jest za główny czynnik odpowiedzialny za tworzenie złogów amyloidowych [22, 23, 42, 47, 51]. Rdzeń blaszki amyloidowej otoczony jest przez dystroficzne neuryty oraz komórki astrogleju i mikrogleju. Dystroficzne neuryty to grupa wypustek neuronalnych zawierających neurofilamenty, spiralnie skręcone włókna PHFs, zdegenerowane organelle komórkowe oraz ciała pochodzenia mitochondrialnego i liposomowego [12, 40]. Oprócz β -amyloidu w skład blaszek starczych wchodzi: apolipoproteina ApoE, białko Tau, ubikwityna, α -1 antychmotrypsyna, acetylocholinoesteraza, białka układu dopełniacza i inne [14, 48]. Blaszki starcze rozmieszczone są nierównomiernie w mózgu – najmniej jest ich w hipokampie, a najwięcej w korze potyliczno-czołowej [10]. Złogi amyloidowe odkładają się także w pobliżu naczyń krwionośnych, niekorzystnie wpływając w ten sposób na barierę krew-mózg [42]. Powstanie złogów amyloidowych prowadzi do aktywacji kaskad zapalnych, stresu oksydacyjnego, deregulacji metabolizmu wapnia, zaburzenia pracy mitochondriów oraz indukcji apoptozy neuronów. Powstałe w ten sposób zaburzenia równowagi w komórkach nerwowych przyczyniają się do nieprawidłowego metabolizmu APP i dalszej produkcji peptydów A β . W dalszej perspektywie może to prowadzić do utraty neuronów i gęstości synaptycznej oraz dystrofii neurytów [12, 26, 41]. W procesie proteolizy APP biorą udział białka transbłonowe – preseniliny (PS1 i PS2). Występują one przede wszystkim w komórkach nerwowych, gdzie mogą pełnić funkcje kanałów wapniowych lub receptorów błonowych. Sugeruje się, że PS1 może pełnić funkcję kofaktora γ -sekretazy lub działać jak ten enzym. Ponadto preseniliny powodują zwiększenie podatności na apoptozę [22, 28].

Zwyrodnienia włóknikowate typu Alzheimerera, nazywane także splątkami neurofibrylarnymi (NFTs), utworzone są ze spiralnie skręconych włókien (*paired helical filaments*, PHFs) zawierających nadmiernie ufosforylowane białko tau. W warunkach fizjologicznych białko to odpowiada za stabilność i grupowanie się mikrotubul, co ma istotne znaczenie w stabilizacji struktury neuronów, transporcie wzdłuż aksonu, regulacji podziału komórki oraz w procesach apoptozy. Za stopień fosforylacji białka tau odpowiadają kinazy i fosfatazy, a w wyniku zaburzenia równowagi pomiędzy tymi enzymami dochodzi do hiperfosforylacji białka tau. Prowadzi to do zaburzeń stabilności cytoszkieletu oraz transportu aksonalnego. Zwykle prawidłowa cząsteczka białka tau posiada 2-3 grupy fosforanowe, natomiast występujące w AD hiperfosforylowane białko ma 8-10 takich grup [14, 31-34]. Wyróżniono trzy etapy tworzenia się NFTs: 1) Pre-NFTs (rozproszone NFTs) – rozproszone lub punktowe złogi białka tau w prawidłowo wyglądających neuronach; 2) dojrzałe NFTs (iNFTs) zawierające nitkowate agregaty białka tau, które wypierają jądro neuronu; 3) zewnątrzkomórkowe NFTs (eNFTs) leżące pozakomórkowo jako ślad po obumarłych komórkach nerwowych zawierających NFTs [12]. Splątki zlokalizowane są przede wszystkim w dużych neuronach piramidalnych kory węgłowej, hipokampa, ciała migdałowatego oraz w neuronach niektórych jąder kresomózgowia i pnia mózgu. NFTs obok białka tau zawierają również inne białka, takie jak kinazę kazeiny II, czynnik wzrostu fibroblastów, ubikwitynę i inne [34]. Białko tau może także ulegać innym modyfikacjom potranslacyjnym, w tym acetylacji. Najnowsze doniesienia sugerują, że acetylacja lizyny K280 w białku tau, występująca jedynie w zmienionych patologicznie tkankach, może odgrywać rolę w rozwoju zmian neurodegeneracyjnych [30, 35]. Z włókien PHFs zbudowane są nitki neuropilowe. Gromadzą się one pomiędzy neuronami i towarzyszą blaszkom amyloidowym i NFTs [12]. Ciała Hirano oraz GVD spotykane są w neuronach piramidalnych hipokampa. Ich znaczenie i udział w neurodegeneracji jest niejasny, ale są częściej i w większej ilości występują u osób ze stwierdzoną AD [12, 43-44].

Zarówno blaszki amyloidowe, jak i NFTs nie są charakterystyczne wyłącznie dla AD. Spotykane są także w innych schorzeniach, a także towarzyszą tzw. starzeniu się fizjologicznemu. Do tej pory nie wykryto biomarkera specyficznego wyłącznie dla AD. Chorobę tę diagnozuje się na podstawie oceny epidemiologicznej, neuropsychologicznej, elektroencefalograficznej oraz neuroobrazowania. Ponadto określa się wybrane wskaźniki biochemiczne i genetyczne [10].

2.2. Etiologia choroby Alzheimerera

Ze względu na złożoność procesów związanych z neurodegeneracją nie udało się do tej pory przedstawić jednoznacznego patomechanizmu odpowiedzialnego za rozwój choroby. Obecnie za najbardziej prawdopodobną hipotezę powstawania białek patologicznych uważana jest teoria kaskady amyloidowej. W myśl tej teorii odkładanie się w mózgu nierozpuszczalnych i odpornych na proteolizę złogów β -amyloidu jest początkowym procesem prowadzącym do zwyrodnienia włóknikowego i obumierania neuronów. Rola $A\beta$ w patogenezie rodzinnej AD nie budzi wątpliwości, natomiast w przypadku sporadycznego AD udział złogów $A\beta$ nie jest tak wyraźny [26]. Hipoteza cholinergiczna jako przyczynę rozwoju AD zakłada zaburzenia funkcji i zanik neuronów cholinergicznych w przedomózgowiu oraz zmniejszenie aktywności acetylotransferazy (ChAT) i acetylocholinesterazy (AChE) w mózgach chorych. AChE zaangażowana jest

w tworzenie kompleksów z β -amyloidem i białkiem tau, przyczyniając się w ten sposób do powstawania patologicznych płytek starczych i zwyrodnień neurofibrilarnych [24]. U chorych obserwuje się zmniejszone uwalnianie acetylocholino oraz innych neuroprzekazników, takich jak: kwas glutaminowy, serotonina oraz GABA. Współcześnie stosowana terapia lecznicza w AD opiera się na lekach będących inhibitorami cholinesteraz [25]. Niemniej jednak w patogenezie tej choroby postuluje się także udział innych czynników, takich jak stres oksydacyjny, procesy zapalne, zaburzenia pracy kanałów jonowych, nieprawidłowości w potranslacyjnej obróbce białek czy zaburzenia funkcji mitochondriów i siateczki śródplazmatycznej [21, 41].

Pomimo intensywnych badań dokładna etiologia AD jest nieznana. Do rozwoju choroby przyczyniają się interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskiem oraz naturalny proces starzenia. Wydaje się, że dużą rolę w rozwoju AD pełni także styl życia, w tym dieta, aktywność fizyczna czy nałogi takie jak nikotynizm [17]. Ponadto zaobserwowano, że obecność cukrzycy typu II zwiększa ryzyko wystąpienia AD około dwukrotnie [17, 18]. W przypadku 80-90% pacjentów brak jest możliwości ustalenia jednoznacznej etiologii choroby. Natomiast u około 10-20% choroba ta dziedziczona jest autosomalnie dominująco. W przypadku rodzin osób z AD ryzyko zachorowania wśród krewnych pierwszego stopnia wynosi od 10 do nawet 50% [19]. Zaburzenia genetyczne są drugim po wieku czynnikiem ryzyka AD. W przypadku AD o wczesnym początku zidentyfikowano mutacje trzech genów, które prowadzą do rozwoju tej choroby. Są to zmiany w obrębie genów: APP, kodującego białko prekursorowe amyloidu, PSEN1, kodującego presenilinę 1 oraz PSEN2, kodującego presenilinę 2. Mutacje te prowadzą do zwiększenia powstawania β -amyloidu [19, 20]. W AD o późnym przebiegu wykryto i udowodniono dotychczas jeden genetyczny czynnik ryzyka, a mianowicie obecność wariantu ϵ -4 genu kodującego apolipoproteinę E (APOE). Obecność allelu ϵ -4 nie jest warunkiem wystarczającym, ani koniecznym do ujawnienia się choroby, ale powoduje obniżenie się wieku zachorowania [19, 20].

3. Istota badań immunohistochemicznych w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych

Większość badań dokumentujących obecność zmian neurodegeneracyjnych ($A\beta$, NFTs i inne) w mózgach osób chorych oparty jest o metody immunohistochemiczne [27]. U podstaw tych technik leży zjawisko wiązania antygeny przez swoiste i charakterystyczne przeciwciała. Takie wiązanie cechuje wysoka specyficzność, ponieważ cząsteczka przeciwciała rozpoznaje i wiąże antygen o ściśle określonej strukturze przestrzennej. W celu uwidocznienia miejsca wiązania się przeciwciała z antygenem wykorzystuje się znakowanie przeciwciał fluorochromami, enzymami lub metalami. Reakcje immunohistochemiczne mogą być bezpośrednie i pośrednie. Najczęściej stosowanym typem są metody pośrednie, które polegają na stosowaniu nieznakowanego pierwszorzędowego przeciwciała wykrywającego interesujący badacza antygen, a w następnej kolejności znakowanego przeciwciała drugorzędowego, które umożliwia wizualizację poszukiwanego kompleksu antygen-przeciwciała. Ważnym elementem badania jest przygotowanie próbek do analizy mikroskopowej, które obejmuje utrwalanie, odwadnianie oraz zatapianie. Na tym etapie bardzo ważne jest aby wstępne przygotowanie nie zaburzyło wewnętrznej struktury badanego preparatu (przez denaturację białek lub poprzez przyłączenie nowych grup chemicznych do antygenów). Pomimo

tego, że reakcje immunohistochemiczne wykazują znaczną swoistość niezbędne jest wykonanie prób kontrolnych negatywnych i pozytywnych, które będą świadczyć o wiarygodności uzyskanych wyników.

W badaniach naukowych, a także w diagnostyce neuropatologicznej wykorzystuje się metody immunohistochemiczne z zastosowaniem szeregu przeciwciał poli- i mono-klonalnych swoistych dla β -amyloidu, białka tau oraz ubikwityny i neurofilamentów [12, 28, 48-50].

3.1. Badania immunohistochemiczne w chorobie Alzheimerera

Narodowy Instytut Starzenia się (*National Institute on Aging*) oraz Towarzystwo Alzheimerowskie (*Alzheimer's Association*) sugerują także wykorzystanie tioflawiny S oraz czulego barwienia z wykorzystaniem srebra (m.in. zmodyfikowaną metodą Bielschowsky) [28]. Tioflawina S jest barwnikiem fluorescencyjnym z powodzeniem wykorzystywanym do wykrywania blaszek amyloidowych zarówno w badaniach *in vivo*, jak *in vitro*. Ponadto wiąże się ona także z NFTs. Wykrywane w ten sposób struktury wykazują charakterystyczne zielono-żółte świecenie w mikroskopie fluorescencyjnym. Oprócz tioflawiny S często wykorzystywanym barwnikiem jest także czerwień Kongo, która daje jaskrawozielone świecenie w świetle spolaryzowanym. Z kolei stosowanie soli srebra w celu wizualizacji struktur białkowych jest jedną z najpopularniejszych metod barwienia, co wynika z ich wysokiej czułości, łatwości wykonania i niskiego kosztu odczynników [29]. Stosowanie standardowych barwień w połączeniu z metodami immunohistochemicznymi pozwala na potwierdzenie uzyskanych wyników i ich ocenę.

Do wykrywania NFTs w preparatach histopatologicznych i patologicznych wykorzystywane są: srebrzenie metodą Gallyasa, technika fluorescencyjna z wykorzystaniem tioflawiny S, która rozpoznaje strukturę β -harmonijki oraz metody immunohistochemiczne wykorzystujące przeciwciała skierowane przeciwko białku tau i jego ufosforylowanej formie (tab. 1) [12, 30, 31, 35, 46].

Tabela 1. Przeciwciała wykorzystywane w immunohistochemicznych metodach wykrywania zwyrodnień włóknkowych NFTs [30, 31, 35]

Przeciwciało	Antygen
Tau-C3	Białko tau D ⁴²¹
T46.1	Białko tau aminokwasy C-końcowe (428–441)
Tau 12	Białko tau aminokwasy N-końcowe (9–18)
HT7	Białko tau aminokwasy 159-161
12E8	Hiperfosforylowane białko tau w Ser ²⁶² , Ser ³⁵⁶
AT100	Hiperfosforylowane białko tau w Thr ²¹² , Ser ²¹⁴
AT8	Hiperfosforylowane białko tau w Ser ¹⁹⁹⁻²⁰² -Thr ²⁰⁵
PHF-1	Hiperfosforylowane białko tau w Ser ³⁹⁶⁻⁴⁰⁴
RD4	Białko tau aminokwasy 275–291
MC1	Białko tau aminokwasy 5–15; 312–322
Alz 50	Białko tau aminokwasy 5–15; 312–322
5A6	Białko tau aminokwasy 19-46

Wykorzystanie srebra, jak i tioflawiny S oraz niektórych przeciwciał anty-tau, takich jak AT8 oraz PHF1 pozwalają na identyfikację iNFTs oraz eNFTs. Natomiast

preNFTs mogą zostać uwidocznione przy wykorzystaniu przeciwciał MC1 i Alz50. Sugeruje to, że zmiana konformacyjna w cząsteczce białka tau i jego fosforylacja stanowią wczesny etap agregacji [12]. Badania z użyciem przeciwciała TOC1 wskazują, że działanie neurodegeneracyjne wykazują nie tylko NFTs, ale także oligomery tau. Przeciwciała to selektywnie rozpoznaje dimery i oligomery tau [45]. Z kolei w badaniach poświęconych wykrywaniu zmodyfikowanego w wyniku acetylacji białka tau wykorzystywane jest przeciwciała Ac-K280 [35].

Błaszki amyloidowe wykrywane są podobnie jak NFTs poprzez wykorzystanie tioflawiny S lub czerwieni Kongo, barwienia srebrem oraz przeciwciał mono- i poliklonalnych (tab. 2) [12, 36, 37].

Tabela 2. Przeciwciała wykorzystywane w immunohistochemicznych metodach wykrywania złożeń amyloidowych [36, 37]

Przeciwciało	Antygen
Amyloid β (N) 82E1	Rozpoznaje reszty aminokwasowe 1-16
Amyloid β 6E10	Rozpoznaje reszty aminokwasowe N-końcowe 1-16 Epitop: aminokwasy 4-9
Amyloid β 6F/3D	Rozpoznaje reszty aminokwasowe 8-17 Epitop aminokwasy 10-15
Amyloid β 4G8	Rozpoznaje reszty aminokwasowe 18-22 Epitop aminokwasy 18-22
Amyloid β 9F1	Rozpoznaje reszty aminokwasowe C-końcowe 34-39
Amyloid β 40 MBC40	Reaguje z resztami aminokwasowymi 32-40
Amyloid β 42 MBC42	Reaguje z resztami aminokwasowymi 37-42
Amyloid β 42 12F4	Reaguje z resztami aminokwasowymi 36-42
Amyloid prekursor protein A4 22C11	Rozpoznaje aminokwasy 66-81 N-końcowego fragmentu pre-A4
Amyloid prekursor protein C-terminal	Rozpoznaje C-końcowy fragment APP 751-770

Niektóre sekwencje aminokwasowe są wspólne zarówno dla A β , jak i APP. Przeciwciała anti- A β 6E10, które jest specyficzne dla sekwencji aminokwasowej 4-13 A β , rozpoznaje nie tylko A β , ale także APP. Podobnie przeciwciała 4G8 skierowane przeciw środkowej części łańcucha A β (18-22) reaguje zarówno z A β , jak i APP. Metody z wykorzystaniem tych przeciwciał pozwalają na wykrycie APP, różnych pochodnych APP oraz A β . W celu odróżnienia A β od APP wykorzystywane są przeciwciała skierowane przeciwko C-końcowi łańcucha A β . Na ogół w badaniach immunohistochemicznych w celu obróbki wstępnej materiału i umożliwienia wykrycia A β stosuje się kwas mrówkowy, który powoduje zmiany strukturalne w obrębie A β . Verwey i wsp. zaproponowali dwa nowe przeciwciała monoklonalne VU-17 oraz IC16, których wykorzystanie w badaniu z pominięciem obróbki wstępnej daje porównywalne rezultaty ze standardowymi metodami z wykorzystaniem przeciwciał 4G8 i 6F/3D [38].

Wykorzystanie metod immunohistochemicznych w badaniu zmian neurodegeneracyjnych w AD pozwala nie tylko na ich identyfikację i ocenę, ale także pomaga w zrozumieniu patomechanizmów tej choroby.

4. Podsumowanie

Leczenie chorób neurodegeneracyjnych opiera się przede wszystkim na spowolnieniu postępów choroby i złagodzeniu objawów towarzyszących. Pomimo stosowania wielu bardzo różnych modeli badawczych do tej pory nie udało się uzyskać terapii o wysokiej skuteczności. Podobnie wiele aspektów dotyczących samego procesu neurodegeneracyjnego pozostaje niejasnych. Dane z opracowań medycznych wskazują, że **otępienia, a zwłaszcza choroba Alzheimera należą do najkosztowniejzych chorób współczesnej Europy**. Na koszty generowane przez to schorzenie składają się **koszty bezpośrednie (leczenie i opieka pielęgnarska, codzienna opieka w domu)** oraz te, które można określić jako **pośrednie (utrata produktywności zawodowej oraz społecznej pacjenta i opiekuna)**. Intensywne badania nad przyczynami AD z wykorzystaniem coraz bardziej zaawansowanych metod (w tym immunohistochemicznych) budzą nadzieję nie tylko na wykrycie swoistego dla tej choroby biomarkera, ale także sposobów na wczesną diagnozę – przed wystąpieniem objawów klinicznych. Badania immunohistochemiczne zmian patologicznych występujących w mózgu osób dotkniętych chorobą neurodegeneracyjną z wykorzystaniem coraz to nowszych i coraz bardziej specyficznych przeciwciał dają możliwość na lepsze poznanie patomechanizmu tych chorób i rozwianie istniejących wątpliwości.

Literatura

1. Thies W., Bleiler L., *Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures*, *Alzheimers Dement*, 7(2), 2011, s. 208-244.
2. Mayeux R., Stern Y., *Epidemiology of Alzheimer disease*, Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2(8), 2012, s. 1-18.
3. Povova J., Ambroz P., Bar M., Pavukova V., Sery O., Tomaskova H., Janout V., *Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: A review*, *Biomedical Papers*, 156(2), 2012, s. 108-114.
4. Yaffe K., Middleton L.E., Lui L.Y., Spira A.P., Stone K., Racine C., Kramer J.H., *Mild cognitive impairment, dementia, and their subtypes in oldest old women*, *Archives of neurology*, 68(5), 2011, s. 631-636.
5. World Health Organization, *Dementia: a public health priority*, World Health Organization, 2012, s. 8-9.
6. Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie, *Sytuacja osób chorych na Alzheimera, Raport RPO*, Szczudlik A. (red.), 2016, s. 8-9.
7. Fąfara A., Ciesielska N., Damiza A., Chatys Ź., Bentrzyn D., Gajos A., Sokołowski R., *Comorbidities disorders and Alzheimer's disease*, *Journal of Health Sciences*, 4(6), 2014, s. 57-70.
8. Dudkowiak R., *Rola wybranych czynników ryzyka w etiopatogenezie i przebiegu choroby Alzheimera*, *Aktualności Neurologiczne*, 13(2), 2013, s. 109-118.
9. Babiarczyk B., Sternal D., *Zastosowanie opieki paliatywnej u chorych w zaawansowanym stadium otępienia*, *Gerontologia Polska*, 20(2), 2012, s. 39-44.
10. Leszek J., *Choroba Alzheimera: obecny stan wiedzy, perspektywy terapeutyczne*, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 8(3), 2012, s. 101-106.
11. Rachel W., Datka W., Zyss T., Zięba A., *Wpływ sprawowania długotrwałej opieki na stan zdrowia opiekunów pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera*, *Przegląd Lekarski*, 71(12), 2014, s. 703-706
12. Serrano-Pozo A., Frosch M. P., Masliah E., Hyman B.T., *Neuropathological alterations in Alzheimer disease*, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), 2011, s. 1-23
13. Nelson P.T., Alafuzoff I., Bigio E.H., Bouras C., Braak H., Cairns N.J., Beach T.G., *Correlation of Alzheimer disease neuropathological changes with cognitive status: a review*

- of the literature, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 71(5), 2012, s. 362-381.
14. Szwed A., Miłowska K., *Rola białek w chorobach neurodegeneracyjnych*, *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 66, 2012, s. 187-195.
 15. Rachel W., Grela A., Zyss T., Zięba A., Piekoszewski W., *Biomarkery choroby Alzheimer*, *Przegląd Lekarski*, 71 (2), 2014, s. 98-101
 16. Opala G., *Epidemiologia oštepien w perspektywie prognoz demograficznych*, [w:] *Choroby oštepienne. Teoria i praktyka*, Leszek J. (red.), Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2011.
 17. Dudkowiak R., *Rola wybranych czynników ryzyka w etiopatogenezie i przebiegu choroby Alzheimer*, *Aktualności Neurologiczne*, 13(2), 2013, s. 109-118.
 18. Vagelatos N.T., Eslick G.D., *Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship*, *Epidemiologic Reviews*, 35, 2013, s. 152-160.
 19. Vilatela M.E.A., López-López M., Yescas-Gómez P., *Genetics of Alzheimer's disease*, *Archives of Medical Research*, 43(8), 2012, s. 622-631.
 20. Tanzi R.E., *The genetics of Alzheimer disease*, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(10), 2012, 1-11.
 21. Carmo Carreiras M., Mendes E., Jesus Perry M., Paula Francisco A., Marco-Contelles, J., *The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics*, *Curr Topics Med Chem*, 13(15), 2013, s. 1745-1770.
 22. De Strooper B., Iwatsubo, T., Wolfe M.S., *Presenilins and γ -secretase: structure, function, and role in Alzheimer disease*, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), 2012, s. 1-20
 23. Haass Ch., Kaether C., Thinakaran G., Sisodia S., *Trafficking and proteolytic processing of APP*, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(5), 2012, s. 1-25.
 24. Contestabile A., *The history of the cholinergic hypothesis*, *Behav. Brain Res*, 221, 2011, s. 334-340.
 25. Martorana A., Esposito Z., Koch G., *Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease?*, *CNS Neurosci. Ther.*, 16(4), 2010, s. 235-245.
 26. Karran E., Mercken M., De Strooper B., *The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(9), 2011, s. 698-712.
 27. Aho L., Pikkariainen M., Hiltunen M., Leinonen V., Alafuzoff I., *Immunohistochemical visualization of amyloid-beta protein precursor and amyloid-beta in extra- and intracellular compartments in the human brain*, *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(4), 2009, s. 1015-1028.
 28. Hyman B.T., Phelps C.H., Beach T.G., Bigio E.H., Cairns N.J., Carrillo M.C., Montine, T.J., *National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease*, *Alzheimer's Dementia*, 8(1), 2012, s. 1-13.
 29. Braak H., Thal D.R., Ghebremedhin E., Del Tredici K., *Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years*, *Journal of Neuropathology Experimental Neurology*, 70(11), 2011, s. 960-969.
 30. Cohen T.J., Guo J.L., Hurtado D.E., Kwong L.K., Mills I.P., Trojanowski J.Q., Lee V.M., *The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation*, *Nature Communications*, 2, 2011, s. 252.
 31. Hu X., Li X., Zhao M., Gottesdiener A., Luo W., Paul S., *Tau pathogenesis is promoted by A β 1-42 but not A β 1-40*, *Molecular Neurodegeneration*, 9(1), 2014, s. 1-11.
 32. De Calignon A., Polydoro M., Suárez-Calvet M., William C., Adamowicz D.H., Kopeikina K.J., Hyman B.T., *Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease*, *Neuron*, 73(4), 2012, s. 685-697.
 33. Kolarova M., Garcia-Sierra F., Bartos A., Riczny J., Ripova D., *Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease*, *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012, s. 1-13.

34. Wolfe M.S., *The role of tau in neurodegenerative diseases and its potential as a therapeutic target*, Scientifica, 2012, s. 1-20.
35. Irwin D.J., Cohen T.J., Grossman M., Arnold S.E., Xie S.X., Lee V.M.Y., Trojanowski J.Q., *Acetylated tau, a novel pathological signature in Alzheimer's disease and other tauopathies*, Brain, 135(3), 2012, s. 807-818.
36. Aho L., Pikkarainen M., Hiltunen M., Leinonen V., Alafuzoff I., *Immunohistochemical visualization of amyloid-beta protein precursor and amyloid-beta in extra- and intracellular compartments in the human brain*, Journal of Alzheimer's Disease, 20(4), 2010, s. 1015-1028.
37. Perchiacca J.M., Ladiwala A.R.A., Bhattacharya M., Tessier P.M., *Structure-based design of conformation- and sequence-specific antibodies against amyloid β* , Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(1), 2012, s. 84-89.
38. Verwey N.A., Hoozemans J.J., Korth C., van Royen M.R., Prikulis I., Wouters D., Veerhuis R., *Immunohistochemical characterization of novel monoclonal antibodies against the N-terminus of amyloid β -peptide*, Amyloid, 20(3), 2013, s. 179-187.
39. Tam J.H., Pasternak S.H., *Amyloid and Alzheimer's disease: inside and out*, The Canadian Journal of Neurological Sciences, 39(03), 2012, s. 286-298.
40. Nixon R.A., Yang D.S., *Autophagy failure in Alzheimer's disease – locating the primary defect*, Neurobiology of Disease, 43(1), 2011, s. 38-45.
41. Wyss-Coray T., Rogers J., *Inflammation in Alzheimer disease – a brief review of the basic science and clinical literature*, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2(1), 2012, s. 1-23.
42. Masters C.L., Selkoe D.J., *Biochemistry of amyloid β -protein and amyloid deposits in Alzheimer disease*, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2(6), 2012, s. 1-25.
43. Funk K.E., Mrak R.E., Kuret J., *Granulovacuolar degeneration (GVD) bodies of Alzheimer's disease (AD) resemble late-stage autophagic organelles*, Neuropathology and Applied Neurobiology, 37(3), 2011, s. 295-306.
44. Griffin P., Furukawa R., Piggott C., Maselli A., Fechtmeier M., *Requirements for Hirano body formation*, Eukaryotic Cell, 13(5), 2014, s. 625-634.
45. Ward S.M., Himmelstein D.S., Lancia J.K., Binder L.I., *Tau oligomers and tau toxicity in neurodegenerative disease*, Biochemical Society Transactions, 40(4), 2012, s. 667-671.
46. Compta Y., Revesz T., *Neuropathological and Biomarker Findings in Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: From Protein Aggregates to Synaptic Dysfunction*, J Parkinsons Dis., 11(1), 2021, s. 107-121, doi: 10.3233/JPD-202323. PMID: 33325398.
47. Suárez-Calvet M., Karikari T.K., Ashton N.J., Lantero Rodríguez J., Milà-Alomà M., Gispert J.D., Salvadó G., Minguillon C., Fauria K., Shekari M., Grau-Rivera O., Arenaza-Urquijo E.M., Sala-Vila A., Sánchez-Benavides G., González-de-Echávarri J.M., Kollmorgen G., Stoops E., Vanmechelen E., Zetterberg H., Blennow K., Molinuevo J.L., *ALFA Study. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in A β pathology are detected*, EMBO Mol Med., 7;12(12), 2020, e12921, doi: 10.15252/emmm.202012921. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33169916; PMCID: PMC7721364.
48. Milà-Alomà M., Salvadó G., Gispert J.D., Vilor-Tejedor N., Grau-Rivera O., Sala-Vila A., Sánchez-Benavides G., Arenaza-Urquijo E.M., Crous-Bou M., González-de-Echávarri J.M., Minguillon C., Fauria K., Simon M., Kollmorgen G., Zetterberg H., Blennow K., Suárez-Calvet M., Molinuevo J.L., *ALFA study. Amyloid beta, tau, synaptic, neurodegeneration, and glial biomarkers in the preclinical stage of the Alzheimer's continuum*, Alzheimers Dement., 16(10), 2020, s. 1358-1371, doi: 10.1002/alz.12131. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32573951; PMCID: PMC7586814.
49. D'Abramo C., D'Adamio L., Giliberto L., *Significance of Blood and Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Sensitivity, Specificity and Potential for Clinical Use*,

J Pers Med., 8;10(3), 2020, s. 116, doi: 10.3390/jpm10030116. PMID: 32911755; PMCID: PMC7565390.

50. Kvartsberg H., Lashley T., Murray C.E., Brinkmalm G., Cullen N.C., Höglund K., Zetterberg H., Blennow K., Portelius E., *The intact postsynaptic protein neurogranin is reduced in brain tissue from patients with familial and sporadic Alzheimer's disease*, Acta Neuropathol., 137(1), 2019, s. 89-102. doi: 10.1007/s00401-018-1910-3. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30244311; PMCID: PMC6338696.
51. Guo T., Zhang D., Zeng Y., Huang T.Y., Xu H., Zhao Y., *Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease*, Mol Neurodegener., 16;15(1), 2020 , s. 40. doi: 10.1186/s13024-020-00391-7. PMID: 32677986; PMCID: PMC7364557.

Choroby neurodegeneracyjne – rola badań immunohistochemicznych w diagnostyce

Streszczenie

Choroby neurodegeneracyjne są chorobami nieuleczalnymi, postępującymi, prowadzącymi do stopniowej degeneracji oraz obumierania komórek nerwowych. Skutkiem tych chorób jest obniżenie sprawności umysłowej (demencja) oraz problemy z poruszaniem się (ataksja). Schorzenia te są groźne głównie z tego względu, że dojrzałe komórki układu nerwowego (z bardzo nielicznymi wyjątkami) nie mają tendencji do regeneracji czy do powielania się i uszkodzenia w obrębie tkanki nerwowej nie są możliwe do naprawienia. Do grupy schorzeń neurodegeneracyjnych zaliczana jest znaczna liczba jednostek, wśród nich najczęściej wymienia się chorobę Alzheimer'a czy encefalopatie gąbczaste. Schorzenia neurodegeneracyjne mogą być stanami związanymi z wrodzonymi zaburzeniami, ale również rozwijają się w trakcie życia osobniczego. W pierwszym z wymienionych przypadków ich przyczyną są odziedziczone mutacje. Postacie nabyte związane mogą być z ekspozycją na różne czynniki toksyczne dla układu nerwowego (uszkadzać neurony mogą np. leki, alkohol czy narkotyki), wpływ na nie mają również urazy głowy, procesy infekcyjne toczące się w obrębie układu nerwowego oraz przebyte epizody niedokrwienia mózgu. Zarówno w przypadku dziedzicznych chorób neurodegeneracyjnych, jak i postaci nabytych, procesem odpowiedzialnym za degenerację tkanki nerwowej jest powstawanie patologicznych białek, które gromadzą się w tkance nerwowej i uszkadzają neurony oraz zaburzają funkcje mitochondriów, wskutek czego powstają substancje działające toksycznie na neurony. W zmienionej patologicznie tkance nerwowej chorych stwierdzono obecność nieprawidłowych struktur, takich jak blaszki amyloidowe i zwrodnienia włóknienkowe. Jedną z hipotez starających się wyjaśnić procesy prowadzące do neurodegeneracji jest teoria kaskady amyloidowej. Metody immunohistochemiczne pozwalają na wykrycie oraz zlokalizowanie zmian patologicznych w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych. W badaniach wykorzystywane są zarówno przeciwciała poliklonalne, jak i monoklonalne, a same badania charakteryzują się dużą czułością i swoistością.

Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, choroba Alzheimer'a, metody immunohistochemiczne

Neurodegenerative diseases – the role of immunohistochemical methods in diagnostics

Abstract

Neurodegenerative diseases are incurable, progressive disorders leading to neuronal degeneration and nerve cell death. Their consequences include the impairment of patients' cognitive functions – dementia and the impairment of motor functions – ataxia. These disorders are severe diseases because mature neurons usually do not regenerate or divide, so the injury of nerve tissue is irreversible. Neurodegenerative disorders include multiple diseases, with the most frequent Alzheimer's disease and spongiform encephalopathies. Some neurodegenerative diseases are hereditary congenital disorders resulting from mutations, but others are acquired diseases that develop during postnatal life due to the influence of neurotoxic agents (medicines, alcohol or drugs can damage neurons) or head trauma, neuro-infections or brain ischemic episodes. In both congenital and acquired neurodegenerative diseases, the causative process responsible for neurodegeneration is the formation of pathological proteins, that accumulate in the nerve tissue damaging neurons (their mitochondria) and leading to the formation of neurotoxic agents. In the pathologically altered nerve tissue the presence of abnormal structures such as amyloid plaques and fibrillar degeneration (neurofibrillary tangles) was revealed. The most often mentioned hypothesis explaining the process leading to neurodegeneration is the amyloid cascade theory. Immunohistochemistry can detect, localize and mark the changes related to neurodegenerative diseases. There are used here both poly- and monoclonal antibodies, and the tests are highly sensitive and specific.

Keywords: neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, immunohistochemistry

Hanna Pawluk¹, Grzegorz Grzešek², Renata Kołodziejska³, Mariusz Kozakiewicz⁴, Alina Woźniak⁵, Mateusz Pawluk⁶, Magdalena Grzešek⁷, Elżbieta Grzechowiak⁸, Grzegorz Kozera⁹

Udział wybranych parametrów stresu oksydacyjnego u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu – badania wstępne

1. Wstęp

Udar mózgu jest poważnym problem zdrowotnym, społecznym i ekonomicznym społeczeństwa. Stanowi trzecią co do częstości przyczynę zgonów (po chorobie nowotworowej i zawale mięśnia sercowego) oraz ważną przyczynę niepełnosprawności, kalectwa, a nawet śmierci.

Uważa się, że stres oksydacyjny i reakcja zapalna odgrywają kluczową rolę w patogenezie ostrego udaru niedokrwiennego [1, 2]. Reaktywne formy tlenu (RFT) wytwarzane podczas faz niedokrwienia i reperfuzji w ostrym udarze niedokrwiennym (AIS) mogą prowadzić do uszkodzenia mózgu poprzez atakowanie naczyń mózgowych, uszkadzać makrocząsteczki w składnikach komórkowych, takich jak białka komórkowe, lipidy błonowe i kwasy nukleinowe [3-5]. Tkanka mózgowa jest szczególnie wrażliwa na RFT ze względu na niski poziom endogennych enzymów przeciwutleniających, ponadto zawiera jony Fe^{2+} , które w reakcji z nadtlenkiem wodoru mogą aktywować wytwarzanie rodnika hydroksylowego w reakcji Fentona [6]. Głównymi źródłami RFT w niedokrwieniu mózgu są mitochondria, oksydaza NADPH, fosfolipaza A2 i cyklooksygenaza.

W organizmie można wykryć kilka metabolitów powstających podczas tych procesów. Utlenianie reszt aminokwasowych prowadzi do powstania stosunkowo stabilnych grup karbonylowych, które mogą być markerami jakościowymi i ilościowymi umożliwiającymi ocenę uszkodzenia oksydacyjnego białek [7, 8]. Karbonylowanie białek jest

¹ Katedra Biologii i Biochemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

² Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

³ Katedra Biologii i Biochemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁴ Zakład Geriatrii i Biogerontologii, Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁵ Katedra Biologii i Biochemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁶ Katedra Biologii i Biochemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu.

⁷ Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁸ Klinika Neurologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁹ Centrum Stymulacji Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk.

nieenzymatycznym dodatkiem aldehydów lub ketonów do określonych reszt aminokwasowych, głównie do proliny, cysteiny, argininy, lizyny, treoniny lub histydyny.

Jednym z ważnych nieenzymatycznych antyoksydantów jest melatonina, hormon szyszynki, który oprócz modulacji rytmu okołodobowego ma także znaczenie przeciwzapalne [4, 9, 10].

Melatonina chroni przed zmianami wywołanymi stresem, wymiatając wolne rodniki, w tym rodnik hydroksylowy ($\bullet\text{OH}$), anion nadtlenuazotanowy(III) (ONOO^-) i kwas nadtlenuazotanowy(III) (ONOOH) lub jego aktywowaną postać ONOOH^* oraz chroni przed tlenową singletową toksycznością [5]. Melatonina wykazuje nie tylko właściwości neuroprotektcyjne i przeciwanogienne. Funkcje melatoniny klasyfikują ją jako parametr diagnostyczny w przebiegu udaru niedokrwienego mózgu, przeciwdziała negatywnym reakcjom biochemicznym, które zachodzą podczas ostrego niedokrwienia tkanki mózgowej [4, 11].

W literaturze brakuje szczegółowych badań nad karbonylkami białkowymi w ostrym udarze niedokrwinnym. Ponadto istnieje niewiele informacji na temat zmian tego markera stresu oksydacyjnego u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu obejmującym zakres unaczynienia tętnicy przedniej lub środkowej mózgu w pierwszych godzinach udaru. Niewiele jest także informacji o udziale przeciwutleniaczy.

Większość opisanych w literaturze badań ma charakter głównie przekrojowy. Co więcej, prezentowane w nich oznaczenia biomarkerów stresu oksydacyjnego dokonywane są w szerokim oknie czasowym lub z surowicy krwi pobieranej dopiero po zakończeniu terapii trombolitycznej. Szereg publikacji podnosi także kwestie zastosowania przeciwutleniaczy w terapii i zapobieganiu udaru mózgu.

Celem naszych badań była ocena stężenia grup karbonylowych w surowicy krwi oraz metabolitu melatoniny w moczu z udarem niedokrwinnym mózgu obejmującym zakres unaczynienia tętnicy przedniej lub środkowej mózgu w czasie $< 4,5$ h od epizodu udaru u pacjentów leczonych trombolitycznie.

2. Część eksperymentalna

2.1. Materiały i metody

W badaniu uczestniczyło 10 pacjentów Centrum Udaru Oddziału Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy w wieku od 46-79 lat z ostrym udarem niedokrwinnym obejmującym zakres unaczynienia tętnicy przedniej lub środkowej mózgu.

Z udziału w badaniu zostali wykluczeni pacjenci poddani terapii skojarzonej tj. (dożylna i dotętnicza tromboliza), z obecnością w chwili wystąpienia udaru współistniejącego zawału mięśnia sercowego mózgu, którzy byli niezdolni czy odmówili lub nie wyrazili zgody na badanie. Wykluczeni również zostali pacjenci z udarem w wywiadzie, przewlekłymi chorobami zapalnymi i autoimmunologicznymi, nowotworami, stosującymi sterydy oraz osoby z ciężkim urazem lub ostrymi infekcjami potwierdzonymi w ciągu ± 3 dni od przyjęcia do szpitala.

Jako grupę kontrolną wykorzystano 10 ochotników dobranych pod względem płci i wieku. Były to osoby zdrowe, u których nie stwierdzono chorób sercowo-naczyniowych, przewlekłych chorób zapalnych i autoimmunologicznych oraz nowotworowych. Mocz do badań oraz surowica krwi ochotników była pobierana w godzinach 6.00-9.00. Zgoda na ich udział w badaniu była dobrowolna.

Współistniejące choroby zostały zdiagnozowane zgodnie z obecnymi wytycznymi:

- nadciśnienie tętnicze z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC);
- cukrzyca zgodnie z kryteriami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego;
- dyslipidemia zgodnie z zaleceniami ESC;
- zaburzona czynność nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy > 6,0 mg/dl;
- stopnie zwężenia wspólnej tętnicy szyjnej i/lub tętnicy szyjnej wewnętrznej oceniano zgodnie z kryteriami Polskiej Sekcji Neurosonologii.

2.2. Testy biochemiczne

Wszystkie próbki biochemiczne pobierano rutynowo w momencie przyjęcia, a próbki do analiz biochemicznych pobierano przed rozpoczęciem iv-trombolizy, w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Próbki krwi pobrano z żyły odłokciowej do probówek 5 ml z aktywatorem krzepnięcia i separatorem żelowym. Krew na surowicę pozostawiano do skrzepnięcia i dalszego odwirowywania (3000 g przez 10 min) i rozdzielono na porcje do probówek typu Eppendorf, gdzie przechowywano je w temperaturze -80°C do momentu oznaczenia grup karbonylowych. Dodatkowo w tym samym przedziale czasowym od każdego pacjenta pobierano próbki moczu do jałowych pojemników w celu oznaczenia siarczanu 6-hydroksymelatoniny. Protokół badań został zatwierdzony przez komisję bioetyczną.

Zawartość 6-hydroksymelatoniny w moczu koreluje z całkowitą zawartością melatoniny we krwi. Poziomy metabolitu melatoniny w moczu oraz stężenie grup karbonylowych w białkach surowicy mierzono metodą ELISA przy użyciu komercyjnego zestawu Immuno Biological Laboratories (IBL International GMBH, Hamburg, Niemcy) dla melatoniny (granica wykrywalności wynosi 0,1 pg/ml) i firmy Immunodiagnostik AG (Bensheim, Niemcy) dla grup karbonylowych (U/ml), które zostały wykonane zgodnie z instrukcją producenta.

2.3. Metody analizy statystycznej

Analizę statystyczną wykonano w oprogramowaniu Statistica 13. Do oceny wyników wykorzystano metody analizy opisowej – wartości średnie z odchyleniem standardowym ($x \pm SD$). Sprawdzenie zgodności rozkładu wyników w stosunku do rozkładu normalnego przeprowadzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku wystąpienia zgodności rozkładu wyników z rozkładem normalnym do porównań między grupami niezależnymi wykorzystywano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych, a w przypadku rozkładów nieparametrycznych jego odpowiednika – testu Manna-Whitneya. Za istotne zależności między zmiennymi uznawano te, gdzie wartość $p < 0,05$.

3. Wyniki badań

Średnie stężenie grup karbonylowych u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu obejmującym zakres unaczynienia tętnicy przedniej lub środkowej mózgu w czasie < 4,5 h, leczonych trombolitycznie, wynosiło 269,76 \pm 82,96 U/ml (zakres wyników od 145,4 do 444,5), co oznacza statystycznie znamienne wyższe stężenie od

tego, które uzyskano w grupie kontrolnej osób zdrowych: $100,63 \pm 50,26$ U/ml (zakres wyników od 45,3 do 214,4 U/ml) z $p < 0,001$.

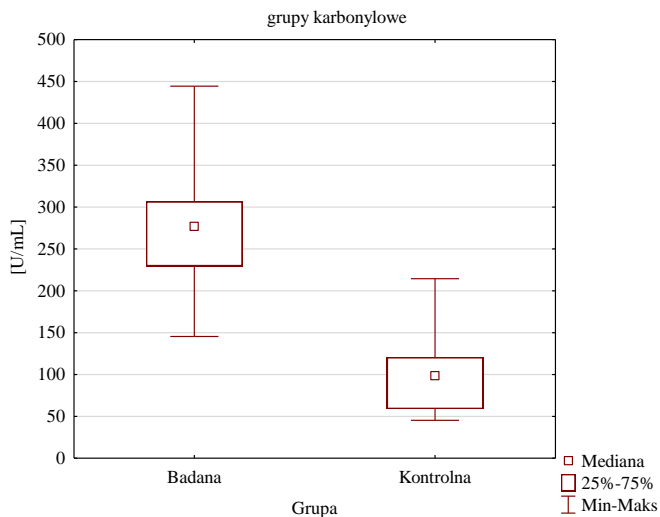
Stężenie metabolitu melatoniny w grupie badanej pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu obejmującym zakres unaczynienia tętnicy przedniej lub środkowej mózgu wynosiło $6,71 \pm 4,81$ pg/ml (mediana 6,6), a analizowany rozkład danych posiadał cechy rozkładu normalnego. W drugiej grupie (kontrolnej) stężenie było na poziomie $71,03 \pm 53,18$ pg/ml (mediana 44,9). Testem Manna-Whitneya, wykazano istotnie niższe stężenie metabolitu melatoniny w czasie onset-to-needle u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu obejmującym zakres unaczynienia tętnicy przedniej lub środkowej z wartością $p < 0,001$.

Tababela 1. Analiza opisowa oraz statystyczna porównania stężenia grup karbonylowych oraz metabolitów melatoniny z grupą kontrolną

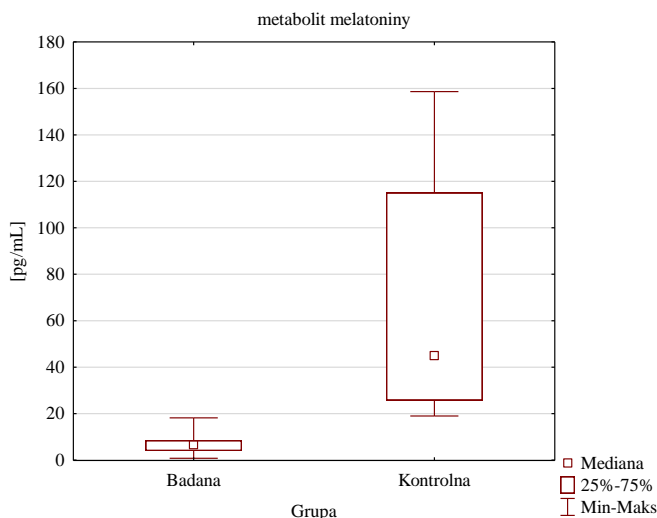
Grupa	\bar{x}	SD	Min	Q ₁	Me	Q ₃	Maks	Wynik testu	Wartość p
grupy karbonylowe [U/ml]									
Badana	269,76	82,96	145,40	229,60	276,90	306,60	444,50	5,514	<0,001 ^T
Kontrolna	100,63	50,26	45,30	58,90	98,90	120,50	214,40		
metabolit melatoniny [pg/ml]									
Badana	6,71	4,81	0,80	4,00	6,60	8,50	18,20	3,743	<0,001 ^U
Kontrolna	71,03	53,18	19,00	25,70	44,90	115,10	158,70		

T: test T-Studenta; U: test Manna-Whitneya

Źródło: [opracowanie własne]



Rysunek 1. Zawartość grup karbonylowych u pacjentów z udarem i w grupie kontrolnej [opracowanie własne]



Rysunek 2. Zawartość 6-hydroksymelatoniny w moczu pacjentów z udarem [opracowanie własne]

4. Dyskusja

W czasie udaru niedokrwiennego mózgu dochodzi do zmniejszonego pobieranie tlenu przez komórki mózgowie, a uszkodzenia oksydacyjne są rozpoznawane na różnych etapach jego neuromechanizmu [1]. W tych okolicznościach komórki mózgowie tracą swoje normalne funkcje i metabolizm, a produkty zwiększonego stresu oksydacyjnego mogą przyspieszać i zwiększać powikłania kliniczne pacjentów z udarem mózgu [12].

W naszych badaniach uszkodzenie oksydacyjne białek zostało udokumentowane jako zwiększone stężenie grup karbonylowych w białkach surowicy u pacjentów po uszkodzeniu niedokrwiennym i reperfuzyjnym obejmującym zakres unaczynienia tętnicy przedniej lub środkowej mózgu (tab. 1). Wykazano wzrost stężenia tego biomarkera już w chwili zdiagnozowania udaru < 4,5 h w porównaniu do grupy kontrolnej (rys. 1). Co więcej, oznaczenie stężenia białek w czasie onset-to-needle jest pierwszym badaniem, w którym zaobserwowano uszkodzenia białek. Nasze ustalenia są zgodne z danymi innych autorów, którzy zaobserwowali także przyrost białka karbonylowego u chorych z udarem mózgu, ale w ciągu pierwszych 24 h [13, 14].

Są jednak dane, gdzie marker oksydacyjnego uszkodzenia białek pozostał niezmienny we wszystkich grupach eksperymentalnych opisujących stężenie biomarkera w czasie 24 h, 7 dobie i po 3 miesiącach od wystąpienia udaru w porównaniu z grupami kontrolnymi [6, 15].

Pomimo że w literaturze można spotkać informacje na podstawie których uważa się, że melatonina (*N*-acetylo-5-metoksytryptamina) i jej metabolity mogą brać udział w modulowaniu stresu oksydacyjnego w ostrym udarze [16], to jednak jej poziomy u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie nie zostały dobrze określone.

W naszych badaniach wykazaliśmy, że stężenie metabolitu melatoniny w moczu pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, obejmującym zakres unaczynienia tętnicy przedniej lub środkowej, było niższe w porównaniu do jego poziomu w moczu grupy

kontrolnej osób zdrowych, co sugeruje, że pacjenci leczeni trombolitycznie mają upośledzenie wydalanie metabolitu z moczem oraz niską ochronę antyoksydacyjną. Podobnie obniżony poziom melatoniny w surowicy i jej metabolitów w moczu u chorych z udarem potwierdzają inni badacze [16-18]. Badając pacjentów z udarem tętnicy środkowej mózgu stwierdzono zależność jej podwyższonego poziomu w surowicy krwi ($> 2,93$ pg/ml) ze śmiertelnością pacjentów [19].

Możemy spekulować, że już w czasie onset-to-needle może dochodzić do zwiększonej produkcji RFT. Powstałe deficyty neurologiczne mogły powodować poważne upośledzenie endogennego wydzielania melatoniny. Poziomy melatoniny mogły zostać także zmniejszone z powodu jej wykorzystania jako zmiatacza zarówno reagentów tlenowych, jak i azotowych [20-24], które są podwyższone podczas niedokrwienia czy reperfuzji. Zaburzony status przeciwutleniacza może prowadzić do postępu zmian miażdżycowych i zwiększonego ryzyka zmian naczyniowo-mózgowych [18].

Warto również wspomnieć, że nieprawidłowości w rytmie dobowym pacjentów po udarze mogą być ilościowo zależne od odległości udaru od podwzgórza [25]. Nie można jednak wykluczyć bezpośredniego uszkodzenia podwzgórzowych jąder nadskrzyżowaniowych (łac. *nuclei suprachiasmatici*, SCN), których zniszczenie czy zablokowanie aktywności neuronalnej powoduje desynchronizację procesów rytmicznych i zaburzenie wydzielania melatoniny [9]. Oprócz SCN, także jądro przykomorowe podwzgórza (PVN) i pośrednie jądro rdzenia kręgowego (IML) czy listek ciała kolankowatego bocznego (IGL) wzgórza są ważnymi strukturami mózgu kontrolującymi produkcję melatoniny. Inną ważną przyczyną zaburzeń wydzielania melatoniny mogą być zaburzenia snu i nastroju u pacjentów po udarze mózgu.

Należy jednak pamiętać, że nasze doniesienie cechuje się pewnymi ograniczeniami. Wśród najważniejszych należy wymienić to, że próbki moczu dla melatoniny nie zostały pobrane od wszystkich pacjentów o tej samej porze dnia, a zostały pobrane w momencie diagnozowania. Poza tym jest to badanie jednośrodkowe, co ogranicza liczebność badanej populacji. Konieczność wyrażenia świadomej zgody na pobranie dodatkowej próbki krwi i moczu, w celu wykonania oznaczeń markerów stresu oksydacyjnego, skutkowało wykluczeniem chorych z afazją lub z zaburzeniami świadomości.

5. Wnioski

Podsumowując należy podkreślić, że uzyskane wyniki badań mogą świadczyć o wzmożonym stresie oksydacyjnym, a stężenie grup karbonylowych może być potencjalnym parametrem uszkodzenia białek u pacjentów trombolitycznych w ostrym udarze niedokrwinnym obejmującym zakres unaczynienia tętnicy przedniej lub środkowej mózgu. Należy również pamiętać, że suplementacja melatoniną może skutecznie zapobiegać defektom, tak behawioralnym, jak i neurofizjologicznym, spowodowanym niedotlenieniem i niedokrwieniem mózgu czy uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Ponadto suplementacja hormonalna melatoniny pozwoli zrozumieć interakcje między egzogenną melatoniną i jej endogennym rytmem oraz to, jak te zależności mogą wpłynąć na wyniki pacjentów z udarem. Wiadome jest, że *N*-acetylo-5-metoksytryptamina od dawna stosowana jest w łagodzeniu zaburzeń snu i nie wykazuje toksyczności u ludzi, a jej pozytywne skutki oceniane na modelach zwierzęcych są zauważalne. Należy zatem zwrócić uwagę na projektowanie i prowadzenie badań klinicznych, które pozwolą dokładnie zbadać bezpieczeństwo i potencjalne zastosowanie melatoniny u pacjentów z udarem mózgu.

Literatura

1. Pawluk H., Woźniak A., Grzešek G., Kołodziejska R., Kozakiewicz M., Kopkowska E., Grzechowiak E., Kozera G., *The role of selected pro-inflammatory cytokines in pathogenesis of ischemic stroke*, Clinical Interventions in Aging, 15, 2020, s. 469-484.
2. Pawluk H., Grzešek G., Kołodziejska K., Kozakiewicz M., Woźniak A., Grzechowiak E., Szumny M., Sobolewski P., Bieniaszewski L., Kozera G., *Effect of IL-6 and hsCRP serum levels on functional prognosis in stroke patients undergoing IV-thrombolysis: Retrospective analysis*, Clinical Interventions in Aging, 15, 2020, s. 1295-1303.
3. Cojocaru I.M., Cojocaru M., Sapira V., Ionescu A., *Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke*, Romanian Journal of Internal Medicine, 51(2), 2013, s. 97-106.
4. Andrabi S.S., Parvez S., Tabassum H., *Melatonin and ischemic stroke: Mechanistic roles and action*, Advances in Pharmacological Sciences, 48, 2015, s. 1-11.
5. Alghamdi B.S., *The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders*, Journal of Neuroscience Research, 96(7), 2018, s. 1136-1149.
6. Žitňanová I., Šiarnik P., Kollár B., Chomová M., Pazderová P., Andrežalová L., Ježovičová M., Koňariková K., Laubertová L., Krivošíková Z., Slezáková L., Turláni P., *Oxidative stress markers and their dynamic changes in patients after acute ischemic stroke*, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2, 2016, (ID9761697);7. <https://doi.org/10.1155/2016/9761697>.
7. Dalle-Donne I., Rossi R., Giustarini D., Milzani A., Colombo R., *Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress*, Clinica Chimica Acta, 329, 2003, s. 23-38.
8. Irazusta V., Moreno-Cermeño A., Cabisco E., Tamarit J., Ros J., *Proteomic strategies for the analysis of carbonyl groups on proteins*, Current Protein and Peptide Science, 11(8), 2010, s. 652-658.
9. Meng H., Liu T., Borjigin J., Wang M.M., *Ischemic stroke destabilizes circadian rhythms*, Journal of Circadian Rhythms, 6, 2008, s. 1-13.
10. Ramos E., Patino P., Reiter R.J., Gil-Martin E., Marco-Contelles J., Parada E, de los Rios C., Romero A., Egea J., *Ischemic brain injury. New insights on the protective role of melatonin*, Free Radical Biology and Medicine, 104, s. 2017, 32-53.
11. Romero A., Ramos E., Patiño P., Oset-Gasque M.J., López-Muñoz F., Marco-Contelles J., Ayuso M.I., Alcázar A., *Melatonin and nitrones as potential therapeutic agents for stroke*, Frontiers in Aging Neuroscience, 8, 2016, s. 1-7.
12. Simão A.N., Lehmann M.F., Alfieri D.F., Meloni M.Z., Flauzino T., Scavuzzi B.M., de Oliveira S.R., Lozovoy M.A., Dichi I., Reiche E.M., *Metabolic syndrome increases oxidative stress but does not influence disability and short-time outcome in acute ischemic stroke patients*, Metabolic Brain Disease, 30, 2015, s. 1409-1416.
13. Cichoń N., Bijak M.B., Miller E., Niwald M., Saluk J., *Poststroke depression as a factor adversely affecting the level of oxidative damage to plasma proteins during a brain stroke*, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015, s. 1-10. ID 408745, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/408745>.
14. Pouya T., Hashemy S.I., Shoeibi A., Tirkani A.N., Tavallaie S., Avval F.Z., Soukhtanloo M., Mashkani B.A., Hamidi A.D., *Serum pro-oxidant-antioxidant balance, advanced oxidized protein products (AOPP) and protein carbonyl in patients with stroke*, Razavi International Journal of Medicine, 4, 2016, s. 1-6.
15. Dringen R., *Oxidative and antioxidative potential of brainmicroglial cells*, Antioxidants and Redox Signaling, 7, 2005, s. 1223-1233.
16. Ritzenthaler T., Lhommeau I., Douillard S., Cho T.H., Brun J., Patrice T., Nighoghossian N., Claustrat B., *Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acuteischemic stroke*, Neuroscience Letters, 544, 2013, s. 1-4.

17. Ritzenthaler T., Nighoghossian N., Berthiller J., Schott A.M., Cho T.H., Derex L., Brun J., Trouillas P., Claustrat B., *Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke*, Journal of Pineal Research, 46, 2009, s. 349-352.
18. Atanassova P.A., Terzieva D.D., Dimitrov B.D., *Impaired nocturnal melatonin in acute phase of ischaemic stroke: cross-sectional matched case-control analysis*, Journal of Neuroendocrinology, 21(7), 2009, s. 657-63.
19. Lorente L., Martín M.M., Abreu-González P., Pérez-Cejas A., Ramos L., Argueso M., Solé-Violán J., Cáceres J.J., Jiménez A., García-Marín V., *Serum melatonin levels are associated with mortality in patients with malignant middle cerebral artery infarction*, Journal of International Medical Research, 46(8), 2018, s. 3268-3277.
20. Maldonado M.D., Murillo-Cabezas F., Terron M.P., Flores L.J., Tan D.X., Manchester L.C., Reiter R.J., *The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma*, Journal of Pineal Research, 42(1), 2007, s. 1-11.
21. Tan D.X., Manchester L.C., Terron M.P., Floresh J., Reiter R.J., *One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and reactive nitrogen species*, Journal of Pineal Research, 42(1), 2007, s. 28-42.
22. Peyrot F., Ducrocq C., *Potential of tryptophan derivatives in stress responses characterized by the generation of reactive oxygen and nitrogen species*, Journal of Pineal Research, 45(3), 2008, s. 235-244.
23. Tan D.X., Reiter R.J., *Mitochondria: the birth place, battle ground and the site of melatonin metabolism in cells*, Melatonin Research, 2(1), 2019, s. 44-66.
24. Ramos E., Farré-Alins V., Egea J., LópezMuñoz F., Reiter R.J., Romero A., *Melatonin's efficacy in stroke patients; a matter of dose? A systematic review*, Toxicology and Applied Pharmacology, 392, 2020, DOI <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114933>
25. Wang T.L., Chiang F.T., Hsu K.L., Tseng C.D., Lee T.K., Tseng Y.Z., *Abnormal circadian blood pressure changes in patients with acute cerebrovascular disorders*, Journal of the Formosan Medical Association, 96, 1997, s. 710-717.

Udział wybranych parametry stresu oksydacyjnego u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu – badania wstępne

Streszczenie

Stres oksydacyjny jest razem ważnym elementem patogenezy niedokrwiennego uszkodzenia komórek nerwowych. Upośledzona homeostaza wapnia i niekontrolowany wzrost komórek nerwowych aktywują produkcję reaktywnych form tlenu (RFT). RFT mogą powstawać w fazie niedokrwienia i reperfuzji w ostrym udarze niedokrwiennym (AIS) i mogą prowadzić do uszkodzenia mózgu poprzez atakowanie naczyń mózgowych. Niszczą równowagę potencjału redoks w komórce i wywołują utlenianie białek. Utlenianie reszt aminokwasowych prowadzi do powstania stosunkowo stabilnych grup karbonylowych, które mogą być jakościowymi i ilościowymi markerami do oceny uszkodzeń oksydacyjnych białek. W literaturze brakuje badań nad karbonylkami białek. Ponadto istnieje niewiele informacji zarówno na temat dynamicznych zmian tego markera stresu oksydacyjnego u pacjentów z udarem niedokrwiennym, jak i na temat roli przeciwutleniaczy. Melatonina wykazuje właściwości przeciwapoptotyczne, neuroprotektcyjne, antyangiogenne, przeciwzapalne. Funkcje melatoniny klasyfikują ją jako parametr diagnostyczny udaru niedokrwiennego. Posiada szereg właściwości, które przeciwdziałają negatywnym reakcjom biochemicznym występującym podczas ostrego niedokrwienia tkanki mózgowej.

W naszym badaniu zaobserwowano obniżone poziomy melatoniny i podwyższone poziomy białek karbonylowych u pacjentów z udarem niedokrwiennym obejmującym unaczynienie przedniej lub środkowej tętnicy mózgowej.

Wnioski: Wyniki badań mogą wskazywać na zwiększony stres oksydacyjny u pacjentów po udarze oraz sugerować możliwość suplementacji i stosowania melatoniny w leczeniu pacjentów z niedotlenieniem i niedokrwieniem mózgu.

Słowa kluczowe: melatonina, grupy karbonylowe, udar

Participation of selected parameters of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke – preliminary studies

Abstract

Oxidative stress is together important elements of the pathogenesis of ischemic damage to nerve cells. Impaired calcium homeostasis and uncontrolled growth in nerve cells activates the production of reactive oxygen species (ROS). ROS can be produced during ischemic and reperfusion phases in acute ischemic stroke (AIS) and can lead to brain damage by attacking cerebral vessels. They destroy the balance of redox potential in a cell and trigger the oxidation of proteins. Oxidation of amino acid residues leads to the formation of relatively stable carbonyl groups, which can be qualitative and quantitative markers for assessing oxidative damage to proteins. In the literature, there is not enough research into protein carbonyls. Furthermore, there is little information both on the dynamic changes of this oxidative stress marker in patients with ischemic stroke and about the role of antioxidants. Melatonin also exhibits antiapoptotic, neuroprotective, antiangiogenic, anti-inflammatory properties. The functions of melatonin classify it as a diagnostic parameter for ischemic stroke

It has a number of properties that counteract the negative biochemical reactions that occur during acute cerebral tissue ischemia

In our study, we observed decreased melatonin levels and elevated levels of carbonyl proteins in patients with ischemic stroke involving the vascularization of the anterior or middle cerebral artery.

Conclusions: The findings may indicate an increased oxidative stress in stroke patients and suggest the possibility of supplementation and use of melatonin in the treatment of patients due to hypoxia and brain ischemia.

Keywords: melatonin, carbonyl group, stroke

Hanna Pawluk¹, Grzegorz Grześk², Renata Kołodziejska³, Mariusz Kozakiewicz⁴, Alina Woźniak⁵, Magdalena Grześk⁶, Mateusz Pawluk⁷, Elżbieta Grzechowiak⁸, Grzegorz Kozera⁹

Profil czasowy wybranych mediatorów stanu zapalnego u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu – badania wstępne

1. Wstęp

Udar mózgu stanowi drugą po zawale mięśnia sercowego przyczynę niepełności, kalectwa, a nawet zgonu już u osób już powyżej 40. roku życia. Może być on powodowany zatorowością sercowopochodną, mikroangiopatią mózgową, zaburzeniami krzepnięcia oraz miażdżycą tętnic tak zewnątrz jak i wewnątrzczaszkowych [1]. W trakcie udaru w pewnym obszarze mózgu może niekiedy dochodzić do pęknięciem naczynia, a następnie krwawienia. Udary można zatem klasyfikować jako niedokrwienne lub krwotoczne, z czego 85% stanowią udary niedokrwienne. Pacjenci, którym udaje się przeżyć ostrą fazę choroby, wymagają intensywnej opieki ze względu na niepełną sprawność ruchową, językową oraz intelektualną.

Podczas udaru brak mózgowego przepływu krwi w rdzeniu niedokrwinnym powoduje całkowite zmniejszenie dopływu tlenu i glukozy do neuronów mózgowych czy innych komórek i otaczających tkanek. Powoduje to szereg zmian biochemicznych i metabolicznych, które ostatecznie prowadzą do masowej śmierci komórek poprzez martwicę lub apoptozę [2, 3]. Jest to proces złożony, skomplikowany, w którym uczestniczy stres oksydacyjny oraz reakcja zapalna, i to od chwili niedrożności tętnic po późne procesy związane z naprawą i gojeniem niedokrwiniennych tkanek [2-4]. Dochodzi do uszkodzenia mikronaczyniowego, aktywacji komórek glejowych, neuronalnych i dysfunkcji bariery krew-mózg (BBB) oraz do nacieku leukocytów, co wyzwała ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną z towarzyszącą limfocytopenią przyczyniającą się do immunodepresji [5].

¹ Katedra Biologii i Biochemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

² Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

³ Katedra Biologii i Biochemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁴ Zakład Geriatrii i Biogerontologii, Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁵ Katedra Biologii i Biochemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁶ Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁷ Katedra Biologii i Biochemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu.

⁸ Klinika Neurologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

⁹ Centrum Stymulacji Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny w Gdańsku.

Nadal jest jednak kontrowersyjną kwestią i przedmiotem wielu niezgodności to, czy ta odpowiedź immunologiczna ma korzystne, czy szkodliwe skutki [6]. Dokładna analiza parametrów stanu zapalnego pomoże lepiej zrozumieć, w jaki sposób ten stan przyczynia się do progresji ogniska udarowego w przebiegu zaburzeń krążenia mózgowego. Może to być też cenną wskazówką do modulacji mechanizmów odpowiedzi immunologicznej w celu ograniczenia uszkodzeń tkanki nerwowej po niedokrwieniu oraz mieć znaczenie tak w zapobieganiu, diagnostyce jak i leczeniu udarów mózgu.

Celem badań jest przedstawienie udziału biomarkerów stanu zapalnego, tj. interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwiczego nowotworu (TNF- α), w etiologii ostrego udaru niedokrwiennego mózgu w 24 godzinie i w 7 dobie od zajścia udaru oraz porównanie uzyskanych wyników z grupą osób zdrowych, którzy stanowili grupę kontrolną.

2. Część eksperymentalna

2.1. Materiały i metody

W badaniach uczestniczyło 14 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym i dożylnymi wskazaniami do leczenia trombolitycznego w wieku od 40 do 89 lat, którzy zostali przyjęci na Oddział Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy. Udar zdiagnozowano na podstawie kryteriów ICD-10 i potwierdzono na podstawie oceny klinicznej i neuroobrazowania za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). Klasyfikację udaru przeprowadzono zgodnie z kryteriami TOAST, w oparciu o terytorium naczyniowe udaru.

Z udziału w badaniu zostali wykluczeni pacjenci poddani terapii skojarzonej, u których przy przyjęciu odnotowano infekcje, ostry epizod wieńcowy, z chorobami nowotworowymi, uszkodzeniami wątroby, nerek, czy serca.

Współistniejące choroby zostały zdiagnozowane zgodnie z obecnymi wytycznymi: Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), Diabetes Association, Polskiej Sekcji Neurosonologii.

Grupę kontrolną stanowiło 15 osób w wiek 35-73 lat, które na podstawie wywiadu i parametrów klinicznych zostały uznane jako zdrowe. W badaniu uczestniczyły osoby, u których nie stwierdzono chorób sercowo-naczyniowych, przewlekłych chorób zapalnych i autoimmunologicznych oraz nowotworowych. Z udziału w badaniu wykluczono osoby stosujące sterydy lub inne leki, które mogłyby zakłócić wyniki badań.

2.2. Testy biochemiczne

Wszystkie próbki do analiz biochemiczne pobierano w 1 i 7 dobie po przyjęciu pacjentów na Oddział Kliniczny Neurologii. Próbkę krwi na surowicę pobrano z żyły odłokciowej do probówek 5 ml z aktywatorem krzepnięcia i separatorem żelowym i pozostawiano do skrzepnięcia oraz dalszego odwirowywania (3000 g przez 15 min). Następnie rozdzielono na porcje do probówek typu Eppendorf i przechowywano je w temperaturze do -80°C, do momentu przeprowadzenia oznaczeń biochemicznych.

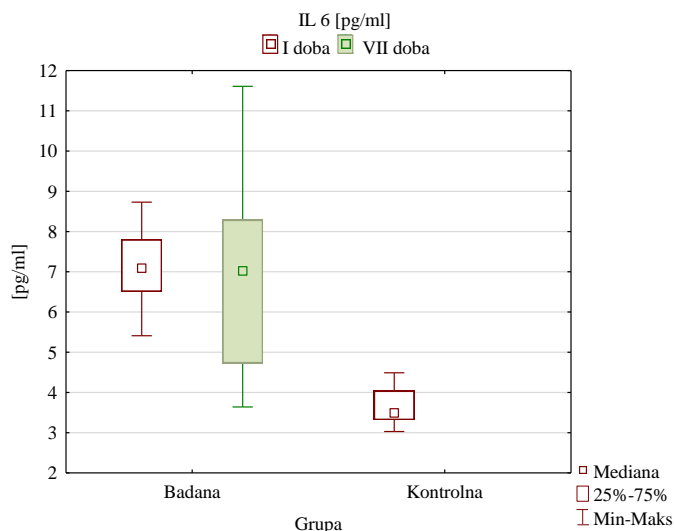
Panel zapalnych cytokin, tj. IL-6 i TNF- α , oszacowano w próbkach surowicy krwi zebranych od pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu oraz w surowicy osób zdrowych i mierzono metodą ELISA przy użyciu komercyjnego zestawu Immuno Biological Laboratories (IBL International GMBH, Hamburg, Niemcy), zgodnie z instrukcją producenta.

2.3. Metody analizy statystycznej

Analizę statystyczną wykonano w oprogramowaniu Statistica 13. Do oceny wyników wykorzystano metody analizy opisowej – wartości średnie z odchyleniem standardowym ($\bar{x} \pm SD$). Sprawdzenie zgodności rozkładu wyników w stosunku do rozkładu normalnego przeprowadzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku wystąpienia zgodności rozkładu wyników z rozkładem normalnym do porównań między grupami niezależnymi wykorzystywano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych, a w przypadku rozkładów nieparametrycznych jego odpowiednik – test Manna-Whitneya. Dla porównań zmiennych zależnych (1 vs 7 doba) wykorzystywano test t-Studenta lub test Wilcozona, gdy rozkład nie posiadał cech rozkładu normalnego. Do analizy korelacji wykorzystano test korelacji rang Spearmana. Za istotne zależności między zmiennymi uznawano te, gdzie wartość $p < 0,05$.

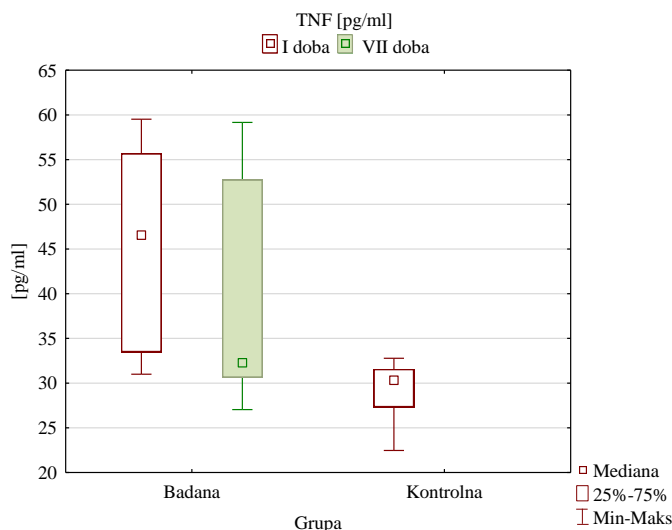
3. Wyniki badań

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że stężenia IL-6 w 1 dobie w grupie badanej było istotnie statystycznie wyższe i wynosiło $7,44 \pm 2,52$ pg/ml w porównaniu do grupy kontrolnej, dla której stężenie tego parametru wynosiło $(3,77 \text{ pg/ml} \pm 0,83)$ z $p < 0,001$. Podobnie w 7 dobie terapii wykazano statystycznie wyższe stężenie IL-6 ($6,78 \text{ pg/ml} \pm 2,20$) w porównaniu do grupy kontrolnej ($3,77 \text{ pg/ml} \pm 0,83$) z $p < 0,001$ (rys. 1).



Rysunek 1. Rozkład wyników stężeń IL-6 między grupą badaną z 1 doby i 7 doby w stosunku do grupy kontrolnej [opracowanie własne]

Stężenia TNF- α oznaczone w surowicy krwi w 1 dobie u pacjentów z udarem wynosiło $51,29 \pm 28,43$ pg/ml. W grupie kontrolnej rezultaty są statystycznie znacznie niższe i wynoszą $29,27 \pm 3,30$ pg/ml z $p < 0,001$. W 7 dobie terapii również uzyskano istotnie statystycznie wyższe wyniki u pacjentów z grupy badanej w porównaniu do osób zdrowych z $p < 0,001$. Pacjenci z grupy badanej osiągnęli wynik $46,59 \pm 27,99$ pg/ml (rys. 2).



Rysunek 2. Rozkład wyników stężeń TNF- α między grupą badaną z 1 doby i 7 doby w stosunku do grupy kontrolnej [opracowanie własne]

Porównano także rezultaty wpływu terapii na wyniki stężenia IL-6 oraz TNF- α w grupie badanej i wykazano, że stężenia IL-6 w 1 dobie wynosiły $7,44 \pm 2,52$ pg/ml (mediana 7,09) a w 7 dobie $6,78 \pm 2,20$ pg/ml (mediana 7,2) z różnicą 0,67 i z $p = 0,288$. Analogicznie wykonane porównanie stężenia TNF- α wskazuje na nieznaczny wzrost stężenia w 1 dobie $51,29 \pm 28,43$ pg/ml (mediana 46,55) w stosunku do 7 doby $46,59 \pm 27,99$ pg/ml (mediana 32,29). Uzyskana różnica między średnimi wyniosła 4,71 przy $p = 0,116$ (tab. 1).

Tabela 1. Analiza opisowa oraz statystyczna porównania stężenia IL-6 oraz TNF- α między 1 a 7 dobą czasu trwania eksperymentu obrębie grupy badanej

N	Badanie	IL-6			TNF- α		
		1 doba	7 doba	Różnica	1 doba	7 doba	Różnica
14	\bar{x}	7,44	6,78	-0,67	51,29	46,59	-4,71
	SD	2,52	2,20	2,33	28,43	27,99	22,92
	Min	3,66	3,64	-4,80	31,00	27,04	-11,57
	Q ₁	6,51	4,73	-1,41	33,48	30,63	-2,93
	Me	7,09	7,02	-0,74	46,55	32,29	-2,47
	Q ₃	7,80	8,29	0,71	55,69	52,76	-0,66
	Max	13,76	11,61	5,10	143,48	134,75	78,10
	Wynik testu	1,106			1,572		
	Wartość p	0,288 ^T			0,116 ^W		

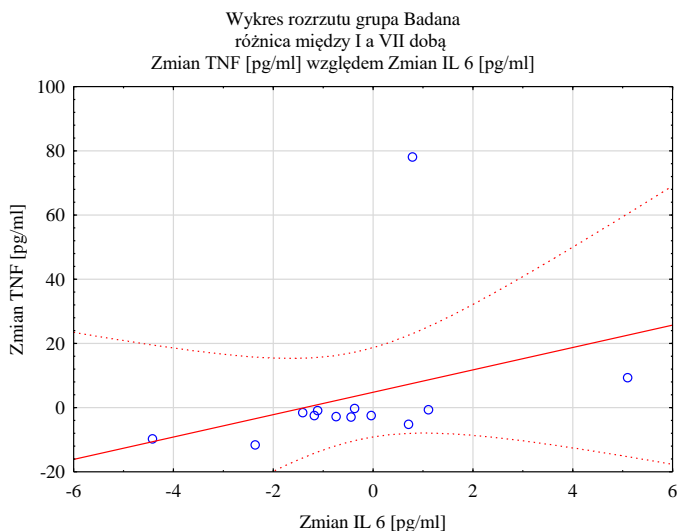
T: test t-Studenta; W: test Wilcoxon

Testem korelacji rang Spearmana przeprowadzono porównanie w obrębie grupy badanej dla wyników uzyskanych w 7 dobie od zajścia zdarzenia udaru dla stężenia IL-6 i TNF- α . Przeprowadzona korelacja między wynikami z 7 doby nie wykazała istotnej zależności między stężeniem IL-6 oraz TNF- α (wartość $r = 0,389$; $p = 0,169$).

Stwierdzono natomiast dodatnią korelującą stężenia IL-6 i TNF- α między 1 a 7 dobą. Zależność ta ma średni stopień dopasowania, gdzie $r = 0,621$, a istotność $p = 0,024$. Oznacza to, że wraz ze wzrostem stężenia IL-6 rośnie stężenie TNF- α (tab. 2, rys. 3).

Tabela 2. Analiza korelacji stężenia TNF- α względem IL-6 uzyskanych w 7. dobie od pacjentów z grupy badanej oraz różnicy w zmianie stężenia między 1 a 7 dobą

Para zmiennych TNF- α vs IL-6	N	Wskaźnik korelacji R	Wynik testu t(N-2)	Wartość p
Grupa badana – 7 doba	14	0,389	1,463	0,169
Grupa badana – różnica między 1 a 7 dobą	14	0,621	2,627	0,024



Rysunek 3. Rozkład wyników uzyskanych różnic między 1 a 7 dobą dla zmian stężenia TNF- α względem zmian IL-6 w grupie badanej [opracowanie własne]

4. Dyskusja

Oś neuroimmunologiczna działa na zasadzie sprzężenia zwrotnego, w której ogniska niedokrwienne mózgu powodują szeroką aktywację zapalnych cytokin w obwodowych narządach immunologicznych, a te z kolei modulują patofizjologię ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [7]. Udowodniono również silny związek mechanizmów uszkodzających MRC (kompleks błona-receptor) komórek podczas ostrego niedokrwienia mózgu ze zmianami funkcjonalnymi w układzie współczulno-nadnerczowym i cytokinowym [8].

Patomechanizm udaru jest procesem wieloetapowym, a utrzymanie równowagi neuroimmunologicznej może mieć znaczenie na rokowania pacjentów. Uważa się, że wśród cząsteczek, które zostały zdefiniowane jako markery związane z udarem mózgu oraz mające wpływ na rokowania pacjentów są cytokiny, takie jak IL-1, IL-6 i TNF- α . Nie ma jednak jednoznacznych informacji o ich stężeniach i wpływie na zawał mózgu.

W badaniu wykazaliśmy wyższe stężenie biomarkerów zapalnych IL-6, TNF- α w ciągu 24 h i po 7 dniach od chwili wystąpienia udaru w porównaniu do grupy osób

zdrowych, które stanowiły grupę kontrolną. Jednak najwyższe stężenia cytokin zapalnych zaobserwowaliśmy w ciągu 24 godzin od chwili pojawienia się zmian klinicznych udaru. Nasze doniesienia potwierdzają inni badacze, którzy uważają, że IL-6 może być wręcz kluczowym markerem zapalnym u pacjentów z udarem, wykazując w licznych badaniach istotny jej wzrost w surowicy już w okresie kilku godzin po wystąpieniu niedokrwienia [9-12]. Wielu autorów wskazuje także, że już wzrost stężenia w pierwszej dobie IL-6 w surowicy krwi po udarze mózgu jest związany z pogorszeniem stanu czynnościowego pacjentów [13] i większą rozległością ogniska niedokrwienego [12, 13]. W naszych wcześniejszych badaniach wykazaliśmy związek między poziomem IL-6 w fazie nadostrej udaru a stopniem nasilenia deficytu neurologicznego oraz udowodniliśmy, że jest ona czynnikiem prognostycznym w terapii ostrej fazy udaru niedokrwienego [4]. Wykazano także że wysoki poziom stężenia tej cytokiny jest związany z ryzykiem udaru niedokrwienego u różnych ras [14].

Istotną rolę w patofizjologii udaru mózgu może także odgrywać TNF- α . Podwyższony poziom TNF- α , jaki wykazaliśmy w naszym badaniu w ciągu 24 godzin i w 7 dobie w porównaniu do osób zdrowych potwierdzają inni badacze. Niektóre badania donoszą o zwiększonych stężeniach TNF- α we krwi pobranych już w ciągu 12 godzin [9, 15], 24 godzin lub 48 godzin [11] po wystąpieniu objawów u pacjentów z udarem niedokrwinnym w porównaniu do osób zdrowych.

W jednym z doniesień nie wykazano wzrostu poziomu TNF- α w surowicy nawet w ciągu 4-10 dni po wystąpieniu objawów w porównaniu z grupą kontrolną [16]. Podobnie inni badacze nie wykazali zmian poziomu TNF- α w surowicy u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu [17].

W niektórych badaniach zwiększony poziom TNF- α w osoczu pacjentów korelował z objętością, ciężkością udaru i z ich wynikiem funkcjonalnym [18, 19]. Są jednak badania niepotwierdzające takich zależności [20, 21]. Wykazano także związek między poziomem TNF- α a ryzykiem nawrotów zawału mózgu i podkreślono, że występuje on tylko u osób z bardzo wysokimi stężeniami TNF- α > 2,89 pg/ml [22].

Na podstawie wyników badań stwierdziliśmy także, że zmiana stężenia IL-6 między 1 a 7 dobą koreluje ze zmianą stężenia TNF- α , co oznacza, że wraz ze wzrostem stężenia IL-6 rośnie stężenie TNF- α (tab. 2, rys. 3).

TNF- α pobudza perycyty mózgu do wzmożonej syntezy IL-6 poprzez aktywację czynnika kappa B (NF- κ B) [5, 23]. Wykazano również, że rozpuszczalna postać (sTNF- α) działa na poziomie ogólnoustrojowym, wzmacniając fagocytarne i cytotoksyczne działanie makrofagów i wzmagając ekspresję cytokin, takich jak IL-6 i IL-1.

Peryferyjne wytwarzanie TNF- α obserwuje się nie tylko w przypadkach klinicznych, ale także w badaniach na zwierzętach. Jest to związane z wyraźnymi zmianami prozapalnymi w mózgu powstałymi na skutek ogniskowego niedokrwienia, co powoduje szeroką aktywację zapalnych cytokin w obwodowych narządach immunologicznych [3].

5. Wnioski

Nasze odkrycia dotyczące zwiększonych poziomów cytokin w mechanizmach wczesnego zapalenia w mózgu mogą być obiecującą wskazówką do stosowania dodatkowej poudarowej terapii immunozapalnej u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu.

Z kolei zidentyfikowane powiązania biomarkerów zapalnych w patogenezie udaru mogą zostać wykorzystane do wczesnego rozpoznania choroby i stać się istotnym narzędziem do modulowania uszkodzenia mózgu podczas oraz po udarze.

Literatura

1. Wein T., Lindsay M.P., Côté R., Foley N., Berlingieri J., Bhogal S., Bourgoin S., Buck B.H., Cox J., Davidson D., Dowlatsahi D., Douketis J., Falconer J., Field T., Gioia L., Gubitza G., Habert G., Jaspers S., Lum C.H., Morse D.M., Pageau P., Rafay M., Rodgerson A., Semchuk B., Sharma M., Shoamanesh A., Tamayo A., Smitko E., Gladstone D.J., *Canadian stroke best practice recommendations: secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017*, International Journal of Stroke, 13(4), 2018, s. 420-443.
2. Vidale S., Consoli A., Arnaboldi M., Consoli D., *Postischemic inflammation in acute stroke*, Journal of Clinical Neurology, 13(1), 2017, s. 1-9.
3. Pawluk H., Woźniak A., Grzešek G., Kołodziejska R., Kozakiewicz M., Kopkowska E., Grzechowiak E., Kozera G., *The role of selected pro-inflammatory cytokines in pathogenesis of ischemic stroke*, Clinical Interventions in Aging, 15, 2020, s. 469-484.
4. Pawluk H., Grzešek G., Kołodziejska K., Kozakiewicz M., Woźniak A., Grzechowiak E., Szumny M., Sobolewski P., Bieniaszewski L., Kozera G., *Effect of IL-6 and hsCRP serum levels on functional prognosis in stroke patients undergoing IV-thrombolysis. Retrospective analysis*, Clinical Interventions in Aging, 15, 2020, s. 1295-1303.
5. Ramiro L., Simats A., García-Berrococo T., Montaner J., *Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management*, Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 11, 2018, s. 1-24.
6. Rayasam A., Hsu M., Kijak J.A., Kissel L., Hernandez G., Sandor M., Fabry Z., *Immune responses in stroke: how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures?*, Immunology, 154(3), 2018, s. 363-376.
7. Pan W., Kastin A.J., *Tumor necrosis factor and stroke: role of the blood-brain barrier*, Progress in Neurobiology, 83(6), 2007, s. 363-374.
8. Lychko V.S., *Diagnostic features of dysfunction in cytokine and sympathoadrenal systems with ischemic stroke*, Wiadomości Lekarskie, 73(10), 2020, s. 2233-2237.
9. Tuttolomondo A., Sciacca R.D., Raimondo D.D., Serio A., D'Aguanno G., La Placa S., Pecoraro R., Arnao V., Marino L., Monaco S., Natalè E., Licata G., Pinto A., *Plasma levels of inflammatory and thrombotic/fibrinolytic markers in acute ischemic strokes. Relationship with TOAST subtype, outcome and infarct site*, Journal of Neuroimmunology, 215(1-2), 2009, s. 84-89.
10. Shenhar-Tsarfaty S., Ben E., Bova I., Shopin L., Fried M., Berliner S., Shapira I., Bornstein N.M., Assayag I., *Interleukin-6 as an early predictor for one-year survival following an ischaemic stroke/transient ischaemic attack*, International Journal of Stroke, 5(1), 2010, s. 16-20.
11. Nayak A.R., Kashyap S.R., Kabra D., Purohit H.J., Taori G.M., Daginawala H.F., *Time course of inflammatory cytokines in acute ischemic stroke patients and their relation to inter-alfa trypsin inhibitor heavy chain 4 and outcome*, Annals of Indian Academy of Neurology, 15(3), 2012, s. 181-185.
12. Shaafi S., Sharifipour E., Rahmanifar R., Hejazi S.S., Andalib S., Nikanfar M., Baradarn B., Mehdizadeh R., *Interleukin-6, a reliable prognostic factor for ischemic stroke*, Iranian Journal of Neurology, 13(2), 2014, s. 70-76.

13. Choudhary S., Chowdhur D., Mishra T.K., Agarwal S., *Temporal profile of serum levels of IL-6 in acute ischemic stroke and its relationship with stroke severity and outcome in Indian population*, International Journal of Integrative Medical Sciences, 5, 2018, s. 555-560.
14. Jenny N.S., Callas P.W., Judd S.E., McClure L.A., Kissela B., Zakai N.A., Cushman M., *Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: The REGARDS cohort*, Neurology, 92(20), 2019, s. 2375-2384.
15. Licata G., Tuttolomondo A., Raimondo D.D., Corrao S., Di Sciacca R., Pinto A., *Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke*, Thrombosis and Haemostasis, 101(5), 2009, s. 929-937.
16. Intiso D., Zarrelli M.M., Lagioia G., Di Rienzo F., De Ambrosio C.Ch., Simone P., Tonali P., Cioffi R.P., *Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients*, Neurological Sciences, 24(6), 2003, s. 390-396.
17. Clausen B.H., Wirenfeldt M., Høgeda S.S., Frich L.H., Nielsen H.H., Schrøder H.D., Østergaard I K., Finsen B., Kristensen B.W., Lambertsen K.L., *Characterization of the TNF and IL-1 systems in human brain and blood after ischemic stroke*, Acta Neuropathologica Communications, 8(1), 2020, s. 2-17.
18. Rodríguez-Yáñez M, Castillo J., *Role of inflammatory markers in brain ischemia*, Current Opinion in Neurology, 21(3), 2008, s. 353-357.
19. Huțanu A., Iancu M., Bălașa R., Maier S., Dobreanu M., *Predicting functional outcome of ischemic stroke patients in Romania based on plasma CRP, sTNFR-I, D-Dimers, NGAL and NSE measured using a biochip array*, Acta Pharmacologica Sinica, 39(7), 2018, s. 1228-1236.
20. Ormstad H., Aass H.C.D., Lund-sørensen N., Amthor K.F., Sandvik L., *Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume*, Journal of Neurology, 258(4), 2012, s. 677-685.
21. Puz P., Lasek-Bal A., Kazibutowska Z., Ziaja K., *Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis*, Archives of Medical Science, 9(2), 2013, s. 254-260.
22. Welsh P., Lowe G.D., Chalmers J., Campbell D., Rumley A., Neal B.C., MacMahon S.W., Woodward M., *Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke*, Stroke, 39(8), 2008 s. 2226-2230.
23. Matsumoto J., Dohgu S., Takata F., Machida T., Bölükbaşı Hatip F.F., Hatip-Al-Khatib I., Yamauchi A., Kataoka Y., *TNF- α -sensitive brain pericytes activate microglia by releasing IL-6 through cooperation between I β B-NF κ B and JAK-STAT3 pathways*, Brain Research, 1692, 2018, s. 34-44.

Profil czasowy wybranych mediatorów stanu zapalnego u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu – badania wstępne

Streszczenie

Udar mózgu stanowi drugą po zawale mięśnia sercowego przyczynę niesprawności, kalectwa, a nawet zgonu. Jest to proces złożony, w którym uczestniczy stres oksydacyjny i reakcja zapalna i to od chwili niedrożności tętnic po późne procesy związane z naprawą i gojeniem uszkodzonych niedokrwiennych tkanek. Nadal jest jednak kontrowersyjną kwestią i przedmiotem wielu niezgodności jest to, czy ta odpowiedź immunologiczna ma korzystne, czy szkodliwe skutki. Dokładna analiza parametrów stanu zapalnego pomoże lepiej zrozumieć, w jaki sposób ten stan przyczynia się do progresji ogniska udarowego w przebiegu zaburzeń krążenia mózgowego. Może to być też cenną wskazówką do modulacji mechanizmów odpowiedzi immunologicznej w celu ograniczenia uszkodzeń tkanki nerwowej po niedokrwieniu oraz mieć znaczenie tak w zapobieganiu, diagnostyce jak i leczeniu udarów mózgu.

W badaniu oznaczono udział biomarkerów stanu zapalnego, tj. interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwiczego nowotworu (TNF- α), w etiologii ostrego udaru niedokrwiennego mózgu w 24 godzinie i w 7 dobie od zajęcia udaru i porównanie uzyskanych wyników z grupą osób zdrowych, którzy stanowili grupę kontrolną.

Panel zapalnych cytokin oszacowano w próbkach surowicy krwi zebranych od pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu oraz w surowicy osób zdrowych i mierzono metodą ELISA.

Na podstawie badań wykazano statystycznie znamienne wzrost stężenia IL-6 oraz TNF- α w ciągu 24 godzin oraz w 7 dobie w odniesieniu do grupy kontrolnej. Wykazano dodatnią korelację między stężeniem IL-6 w 1 i 7 dobą a zmianą stężenia TNF- α .

Nasze odkrycia dotyczące zwiększonych poziomów cytokin w mechanizmach wczesnego zapalenia w mózgu mogą być obiecującą wskazówką do stosowania dodatkowej poudarowej terapii immunozapalnej u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu.

Słowa kluczowe: udar mózgu, stan zapalny, cytokiny, IL-6, TNF- α

Time profile of selected inflammatory mediators in patients with acute ischemic stroke – preliminary studies

Abstract

Stroke is the second most frequent cause of disability or even death, after myocardial infarction. It is a complex process in which oxidative stress and inflammatory reaction are involved, from the moment of arteries obstruction to the late processes associated with the repair and healing of damaged tissues. However, it is still a controversial issue and the subject of many inconsistencies, whether this immune response has beneficial or detrimental effects. A thorough analysis of the parameters of inflammation will help in better understanding how this condition contributes to the progression of the stroke focus. It can also be a valuable indication to modulating immune response mechanisms to reduce damage to nerve tissue after ischemia.

The study identified the levels of inflammatory biomarkers i.e. interleukin-6 (IL-6) and tumor necrotic factor (TNF- α) in the etiology of acute ischemic stroke in the 24 hours and 7th day from the symptom onset of stroke. It also compared the results obtained with the control group of healthy subjects. Inflammatory cytokine panel was measured using ELISA in serum samples collected from acute ischemic stroke patients and in the serum of healthy subjects.

The studies have shown a statistically significant increase in IL-6 and TNF- α concentrations within 24 hours and in the 7th day in relation to the control group. A positive correlation between IL-6 concentrations in 1st and 7th day and a change in TNF- α was demonstrated.

Based on the results obtained, it was concluded the increased levels of cytokines in early inflammation in the brain may be a promising indication to the use of additional post-stroke immune-inflammatory therapy in patients with ischemic stroke.

Keywords: stroke, inflammation, cytokines, IL-6, TNF- α

Udar mózgu – aktualne sposoby i metody usprawniania chorych

1. Wstęp

W dzisiejszych czasach udar mózgu uważany jest za główny czynnik nabytej niepełnosprawności wśród dorosłej populacji na świecie. Jest niełatwym doświadczeniem zarówno dla osoby nim dotkniętej, jak i najbliższej rodziny. Chory zwykle wymaga pełnej opieki oraz intensywnej rehabilitacji, którą trzeba rozpocząć jak najwcześniej. Należy zauważyć, że trudność chorych to nie tylko ograniczenie sprawności ruchowej, to także problem, który w znacznym stopniu obniża jakość życia pacjentów. Dla większości osób po przebytych udarze mózgu realnym celem jest możliwość chodzenia, przynajmniej przy użyciu balkonika lub laski oraz samodzielność w czynnościach samoobsługi. W czasie programów rehabilitacyjnych ważne jest, aby utrzymać sprawność i przez to pomóc w powrocie do zdrowia.

Dążymy do możliwości całkowitego odtworzenia utraconej funkcji, uzyskania maksymalnej sprawności ruchowej i samodzielności w czynnościach życia codziennego, zapobiegania powikłaniom wynikającym z unieruchomienia chorego, zmniejszenia ryzyka wystąpienia w późniejszym okresie powikłań ze strony narządu ruchu, np. przykurczów stawowych, zmniejszenie ryzyka pojawienia się patologicznych wzorców ruchowych, zapobiegania nadmiernej spastyczności lub wiotkości, zapobiegania zaburzeniom ortostatycznym, wcześniejszego powrotu funkcji psychomotorycznych, poprawy samopoczucia pacjenta, co zmniejsza ryzyko wystąpienia osłabienia poczucia własnej godności i związanej z tym postawy rezygnacyjnej chorego, mającej wpływ na ostateczny efekt rehabilitacji.

Maksymalne usprawnianie chorego wymaga czasu, cierpliwości, zaangażowania ze strony zespołu rehabilitacyjnego, pacjenta i jego rodziny. Fizjoterapia pacjenta po przebytych udarze mózgu jest częścią kompleksowego procesu rehabilitacji prowadzonego przez interdyscyplinarny zespół, w skład którego wchodzi lekarze, fizjoterapeuci, logopedzi, psychologowie, terapeuci zajęciowi, pielęgniarki i pracownicy socjalni.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie różnych sposobów i metod specjalistycznych usprawniania pacjentów po przebytych udarze mózgu oraz ukazanie w zarysie zagadnień dotyczących choroby. Do najczęściej stosowanych metod specjalistycznych zaliczamy: metodę NDT Bobath, metodę PNF rozszerzoną o terapię z użyciem lustra, metodę Vojty, metodę wymuszenia ruchu CIT. Dodatkowo w celu zwiększenia efektów stosuje się ćwiczenia na platformie balansowej z wykorzystaniem biologicznego sprzężenia zwrotnego (biofeedback).

Ważne i konieczne jest rozpowszechnianie wśród społeczeństwa wiedzy na temat czynników ryzyka udaru mózgu, jak również propagowanie prawidłowego stylu życia jako profilaktyki przeciwwudarowej.

¹ magdalenkatkaczyk@gmail.com, Klinika Neurologii WSzZ w Kielcach.

² zwolszczak@gmail.com, Klinika Neurochirurgii i Chirurgii Kręgosłupa WSzZ w Kielcach.

2. Udar Mózgu

2.1. Definicja Udaru Mózgu

Udar mózgu, wg definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), to *zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem ogniskowego, a niekiedy również uogólnionego zaburzenia czynności mózgu, którego objawy utrzymują się dłużej niż 24 godziny lub prowadzą wcześniej do śmierci i nie mają przyczyny innej niż naczyniowa* [1].

2.2. Epidemiologia

Udar mózgu jest problemem społecznym zarówno krajów rozwiniętych, jak i krajów o niższym poziomie uprzemysłowienia i niskim dochodzie narodowym. Powszechnie wiadomo, że choroba ta obejmuje głównie ludzi starszych, zauważono, że starzenie się społeczeństwa dodatkowo nasila wymiar problemu [3, 4]. W krajach rozwiniętych udar mózgu jest trzecią co do częstości występowania przyczyną niesprawności dorosłych i drugą przyczyną zespołów otępiennych [2].

Rocznie na świecie na tę chorobę, wg WHO, zapada 15 mln osób, a umiera z tego powodu 5,5 mln osób. W Polsce częstość zachorowań na udar wynosi 175/100 000 u mężczyzn i 125/100 000 u kobiet [2]. Dane statystyczne wykazały, że w populacji ogólnej udar mózgu dotyczy w nieco większym stopniu odsetka mężczyzn niż kobiet. Stwierdzono też częstsze występowanie tej choroby wśród rasy czarnej i Latynosów [7].

Ze względu na konieczność zapewnienia choremu opieki oraz długotrwałej rehabilitacji, choroba ta generuje najwyższe koszty leczenia spośród powszechnie występujących schorzeń.

Stanowi ona więc nie tylko poważny problem medyczny, ale również społeczny i ekonomiczny [3, 5]. Dlatego, aby uchronić się od zaistniałego schorzenia, ważne są działania profilaktyczne i rozpowszechnianie wśród społeczeństwa wiedzy na temat czynników ryzyka udaru mózgu.

2.3. Podział udarów

Udar niedokrwienny to najczęściej występująca postać udaru mózgu, która stanowi 70-80% wszystkich incydentów.

Jeśli zamknięciu ulegnie tętnica doprowadzająca krew do mózgu, powstanie udar mózgu. Duże znaczenie ma ustalenie przyczyny udaru niedokrwiennego [5, 8, 11].

Wyróżniamy trzy podstawowe przyczyny udaru niedokrwiennego:

1) Zakrzep dużej tętnicy

Spowodowany przede wszystkim miażdżycą naczyń krwionośnych. Substancje tłuszczowe odkładające się w błonie środkowej naczynia powodują jego zgrubienie, a przez to zwężenie światła tętnicy oraz zmniejszenie elastyczności. Przepływ krwi przez naczynie jest zmniejszony, a narząd zaopatrywany przez taką tętnicę niedokrwiony. Kiedy w miejscu zwężenia utworzy się skrzepina krwi, jej oderwany fragment porwany z prądem krwi może być przyczyną zamknięcia tętnicy [8, 9, 11].

2) Uszkodzenie małych tętniczek

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca często uszkadzają małe tętniczki, powodując usztywnienie ściany naczynia, zwężenie ich światła, a czasami pełną niedrożność. Powstają wówczas małe obszary niedokrwienia mózgu. Jeżeli ciśnienie krwi lub poziom

cukru nie zostaną uregulowane, dochodzi do powstania coraz to nowych obszarów niedokrwienia i pogłębienia się stanu niesprawności pacjenta [11].

3) Udar mózgu w wyniku zatoru pochodzącego z serca

W przypadku pewnych chorób serca w jego wnętrzu może się utworzyć skrzeplina krwi. Czasami dochodzi do oderwania się jej fragmentu, który z prądem krwi może dopłynąć do tętniczki mózgowej i spowodować jej zamknięcie, doprowadzając do udaru mózgu. Chorobą, która w sposób szczególny sprzyja powstawaniu skrzeplin w sercu, jest migotanie przedsionków [8, 9].

Udar mózgu krwotoczny:

1) Krwotok śródmózgowy

Krwotok śródmózgowy powstaje w wyniku pęknięcia tętniczki mózgowej. Najczęściej naczynie, które pęka, jest wcześniej uszkodzone w wyniku nieleczenia lub nieskutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy. Do krwotoku śródmózgowego dochodzi przeważnie przy wysokim ciśnieniu krwi. Rzadką przyczyną krwotoku są zaburzenia krzepnięcia krwi. Krwotok śródmózgowy stanowi około 15% udarów mózgu.

2) Krwotok podpajęczynówkowy

Krwotok podpajęczynówkowy to wylanie się krwi do przestrzeni otaczającej mózg. Powstaje w wyniku pęknięcia rozszerzenia tętniczki, tzw. tętniaka. Krwotok podpajęczynówkowy stanowi 5% udarów mózgu i jest najniebezpieczniejszym rodzajem udaru mózgu. Zwykle występuje u ludzi młodszych, między 40. a 50. rokiem życia. Objawem najbardziej charakterystycznym krwotoku podpajęczynówkowego jest nagły ból głowy [11].

2.4. Czynniki ryzyka

Ogromna ilość czynników ryzyka, która w znacznym stopniu przyczynia się do zwiększenia wystąpienia udaru spowodowała, że zaczęto ją klasyfikować na dwie podstawowe grupy. Pierwszą grupę stanowią czynniki, których nie można zmodyfikować, na które nie można wpłynąć żadnym działaniem prewencyjnym. Druga grupa to czynniki, które można modyfikować zarówno poprzez działania medyczne, jak i pozamedyczne – modyfikację stylu życia. Zakres działań medycznych obejmuje farmakoterapię oraz leczenie operacyjne [6, 7].

Czynniki ryzyka niemodyfikowane (niezależne od nas):

- wiek;
- płeć;
- uwarunkowania etniczne (częściej rasa czarna i Latynosi);
- czynniki genetyczne [7, 8].

Czynniki ryzyka modyfikowane (zależne od nas):

- nadciśnienie tętnicze;
- choroba mięśnia sercowego, układu bódźoprzewodzącego i zastawek serca;
- zaburzenia gospodarki lipidowej;
- cukrzyca;
- otyłość i niewłaściwa dieta;
- zwężenie tętnicy szyjnej;
- choroby naczyń;

- nikotynizm i alkoholizm;
- niedoczynność tarczycy;
- wzrost stężenia fibrynogenu w surowicy [7, 8].

2.5. Objawy

Objawy udaru mózgu mogą być różne w zależności od tego, która tętniczka została zamknięta lub uległa pęknięciu, a co za tym idzie, do jakiej części mózgu nie dopłynęła krew. Konsekwencją może być niedowład, czyli ograniczenie możliwości wykonywania ruchów kończyny górnej i dolnej lub twarzy po jednej stronie ciała. W mózgu istnieją obszary odpowiedzialne za ruch poszczególnych części ciała. Podobnie istnieją obszary odpowiedzialne za czucie. Objawami udaru mogą być drętwienia, osłabienie lub zniesienie czucia w obrębie twarzy, kończyny górnej czy kończyny dolnej po jednej stronie ciała. Im większy obszar niedokrwienia, tym większy zakres zaburzeń. W mózgu istnieje również obszar odpowiedzialny za mowę. Jego uszkodzenie może spowodować niemożność normalnego mówienia, czyli tzw. afazję. Kiedy chory rozumie, co się do niego mówi, ale nie może mówić, mamy do czynienia z afazją ruchową.

W przypadku afazji czuciowej pacjent nie rozumie kierowanych do niego słów, ale jest w stanie mówić – jego wypowiedzi są niezrozumiałe. Przy rozległym uszkodzeniu ośrodków mowy chory nie rozumie mowy i sam też nie mówi (afazja czuciowo-ruchowa). Uszkodzenie innego obszaru mózgu, tj. płatów potylicznych, może spowodować zaburzenia widzenia. Niedokrwienie mózdzku może być z kolei przyczyną zaburzeń równowagi, zawrotów głowy i wymiotów [5].

O rokowaniu w udarze decyduje jego rodzaj umiejscowienie, wielkość uszkodzonego obszaru mózgu, ale także współistnienie dodatkowych chorób, np. zaburzeń rytmu serca, które mogą mieć istotny wpływ na dalszy proces zdrowienia i rehabilitacji. Najcięższą postacią udaru mózgu jest udar pnia mózgu, gdzie znajdują się ośrodki odpowiedzialne za regulację ciśnienia krwi, oddychanie i pracę serca. Jego uszkodzenie może spowodować niedowład czterech kończyn, zaburzenia świadomości, zaburzenia oddychania i krążenia krwi. Udar krwotoczny powoduje wystąpienie takich samych objawów jak udar niedokrwienno, często jednak ma cięższy przebieg. W udarze krwotocznym charakterystyczny jest nagły silny ból głowy występujący przy zachorowaniu, utrata świadomości, drgawki, a nawet nagły zgon [1, 5, 13].

Chorzy z udarem mózgu często cierpią na depresję, są smutni i obojętni na proces leczenia. Współistnienie depresji bardzo utrudnia rehabilitację z powodu braku współpracy pacjenta. W przypadku wystąpienia depresji stosuje się leki przeciwdepresyjne i psychoterapię. Chorzy z udarem mózgu mogą też mieć objawy przymusowego płaczu lub śmiechu [1].

U części chorych z udarem mózgu występują napady padaczkowe. Napady te mogą pojawić się już w pierwszych dniach zachorowania lub później, nawet kilka, kilkanaście miesięcy po wystąpieniu udaru. Włączenie odpowiedniego leczenia w większości przypadków zapobiega występowaniu kolejnych napadów. U niektórych osób, zanim dojdzie do utrwalonych objawów neurologicznych, występują objawy ostrzegawcze. Jest to tzw. mały udar, znany także pod nazwą przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*). Objawy małego udaru utrzymują się zwykle 15-60 minut, najdłużej 24 godziny i same ustępują całkowicie. Co piąty chory ma

objawy ostrzegawcze zanim zachoruje na udar dokonany. Najczęściej są to: nagłe zaburzenia czucia po jednej stronie ciała (niedoczulica połowicza) lub drętwienie połowy ciała, nagłe osłabienie kończyn jednej połowy ciała (niedowład połowiczny), wykrzywienie twarzy po jednej stronie, szczególnie widoczne jest opuszczenie kącika ust, nagłe zaburzenia mowy (mowa niewyraźna, utrata zdolności mówienia, trudności w zrozumieniu mowy), nagłe zawroty głowy z towarzyszącymi zaburzeniami w utrzymaniu równowagi, nagłymi upadkami, czasami z podwójnym widzeniem, kłopotami z orientacją i zaburzeniami świadomości. Objawy małego udaru często poprzedzają wystąpienie trwałych objawów neurologicznych. U 10% chorych z małym udarem dochodzi do udaru dokonanego w ciągu miesiąca, a u 20% – w ciągu roku. Jeżeli u chorego wystąpią takie przemijające objawy, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, gdyż istnieje szansa szybkiego zastosowania leczenia i uniknięcia trwałego inwalidztwa [1]. Podstawowymi kryteriami rozpoznania udaru są objawy kliniczne i tomografia komputerowa.

2.6. Profilaktyka

Profilaktyka jest to całokształt działań mających na celu zapobieganie chorobom przez ich wczesne wykrywanie i leczenie. Ważne i konieczne jest rozpowszechnianie wśród społeczeństwa wiedzy na temat czynników ryzyka udaru mózgu, jak również propagowanie prawidłowego stylu życia jako profilaktyki zachorowania udarowego [3].

Profilaktykę w udarze mózgu można podzielić na:

- a) **pierwotną**, która ma na celu zapobieganie chorobie poprzez kontrolowanie przyczyn i czynników ryzyka, takich jak:
 - nadciśnienie tętnicze;
 - cukrzyca;
 - migotanie przedsionków;
 - choroby niedokrwienne serca;
 - zaburzenia lipidowe;
 - palenie papierosów;
 - nadużywanie alkoholu;
 - mała aktywność fizyczna;
 - zwężenie tętnicy szyjnej;
 - otyłość;
 - zaburzenia w układzie krzepnięcia;
 - hormonalna terapia zastępcza;
 - doustne środki antykoncepcyjne [3, 12, 14].
- b) **wtórną**, której celem jest zapobieganie konsekwencjom choroby przez jej wczesne wykrycie i leczenie. Profilaktyka wtórna trafia na okres między początkiem choroby a normalnym okresem diagnozowania. Według Deklaracji HelsiŃgorskiej profilaktyka wtórna udarów mózgu powinna obejmować:
 - modyfikację stylu życia i czynników ryzyka;
 - leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwie;
 - leczenie chirurgiczne zmian zakrzepowych w tętnicach szyjnych [3, 13, 15].

3. Rehabilitacja pacjentów po przebytych udarach mózgu

Fizjoterapia pacjenta po przebytych udarach mózgu jest częścią kompleksowego procesu rehabilitacji, prowadzonego przez interdyscyplinarny zespół, w skład którego wchodzi: lekarze, fizjoterapeuci, logopedzi, psycholodzy, terapeuci zajęciowi, pielęgniarki oraz pracownicy socjalni.

Zespół rehabilitacyjny regularnie omawia i koryguje program rehabilitacji. Ważne jest, aby współpracować i konsultować się z lekarzami innych dziedzin: ortopedą, psychiatrą, urologiem kardiologiem, internistą i innymi, w zależności od potrzeb.

Usprawnianie pacjenta przeprowadza się indywidualnie, pod kontrolą ciśnienia i tętna. W procesie kompleksowej rehabilitacji niezależnie od stanu chorego dążymy do uzyskania maksymalnej możliwej samodzielności chorego w wykonywaniu czynności życia codziennego (mycie się, ubieranie, jedzenie itd.).

Do głównych celów rehabilitacji zaliczono:

- zdiagnozowanie przyczyny na płaszczyźnie struktury i funkcji;
- pracę nad usunięciem, zniesieniem przyczyn deficytów poprzez wspomaganie samodzielności poprzez wdrażanie ruchu fizjologicznego, unikanie patologicznych wzorców ruchowych;
- zapobieganie powikłaniom wynikającym z unieruchomienia;
- poprawę samooceny chorego;
- określenie celów terapii – bliższy i dalszy;
- edukację członków rodziny i czynne włączenie ich w proces rehabilitacji.

3.1. Metody specjalistyczne stosowane w rehabilitacji

Najczęściej stosowanymi metodami specjalistycznymi są: metoda NDT Bobath, metoda PNF rozszerzoną o terapię z użyciem lustra, metoda Vojty, metoda wymuszenia ruchu CIT. Dodatkowo w celu zwiększenia efektów stosowane są ćwiczenia na platformie balansowej z wykorzystaniem biologicznego sprzężenia zwrotnego (biofeedback).

Przynajmniej raz w tygodniu przy pomocy odpowiednich skal i testów ocenie powinien podlegać pomiar siły mięśniowej wg Medical Research Council (MRC) oraz poziom aktywności pacjenta, m.in.:

- chód (Test „Up&Go”);
- poziom uczestnictwa w życiu społecznym (Skala Rankin);
- kontrola posturalna (Trunk Control Test);
- testy równoważne (Test Tinetti);
- ogólna aktywność ruchowa (Index Barthel).

3.2. Metoda NDT-Bobath

Uważa się ją za jedną z wiodących metod terapeutycznych. Autorami koncepcji są Berta i Karel Bobath, którzy jako pierwsi połączyli i podkreślili znaczenie plastyczności układu nerwowego, uczenia sensomotorycznego, indywidualnego stawiania celów terapeutycznych, regularnej oceny efektów rehabilitacji a także rehabilitacji domowej i współdziałania w niej rodziny. Kluczowe zasady:

- czas rozpoczęcia terapii (tak szybko, jak to możliwe);
- terapia prowadzona przez 24 godziny na dobę przez 7 dni w tygodniu (utrwalanie zachowań fizjologicznych, przeciwdziałanie zachowaniom patologicznym);

- terapia bez bólu;
- regulacja napięcia mięśniowego;
- terapia aktywizująca porażoną stronę (pozycje ułożeniowe, praca obustronna z zachowaniem wzorców fizjologicznych);
- praca nad równowagą (wywołanie naturalnych reakcji równoważnych);
- zastosowanie zaopatrzenia ortopedycznego.

Terapeuci wykorzystują następujące sposoby manualnego wpływania na pacjenta:

- torowanie, wsparcie aktywności mięśniowej przy rozpoczęciu lub zmianie pozycji;
- hamowanie, utrzymanie lub kontrola ruchu;
- kluczowe punkty kontroli to stawy biodrowe, miednica, stawy barkowe, głowa;
- właściwa kolejność użycia wyrównanie segmentów ciała, aktywizacja, wspomaganie przenoszenia ciężaru ciała;
- stosowanie technik zwiększających zakres ruchu (rozciąganie przykurczonych struktur) [18, 19].

3.3. Metoda PNF

Pionierami i jej twórcami byli pod koniec lat czterdziestych dr Herman Kabat – neurofizjolog i wybitny fachowiec na polu biomechaniki oraz Margaret (Maggie) Knott – doskonała fizjoterapeutka.

Metoda bazuje na silnej motywacji pacjenta do określonego celu i dobrym kontakcie z pacjentem.

Celem metody PNF jest ponowna nauka (tzw. reedukacja) lub odtworzenie konkretnej funkcji ruchowej, utraconej w wyniku choroby.

Leczenie ukierunkowane jest na odzyskanie utraconej w wyniku procesu chorobowego funkcji ruchowej [12, 16, 17].

Wykorzystywane są złożone wzorce kompleksowych ruchów (kończyny górne, dolne, szyja i głowa). Ruch w kilku płaszczyznach:

- poprawia efektywność chodu, kontrolę posturalną;
- stymuluje prawidłowy rozwój psychoruchowy;
- normalizuje napięcie mięśniowe;
- zapobiega nieprawidłowym odruchom i zniekształceniom stawów;
- uczy nowych czynności ruchowych [16].

3.4. Metoda Wojty

Została opracowana przez prof. Vaclava Wojtę na przełomie lat 50. i 60. XX wieku. Metoda ta ma na celu aktywizację tzw. odruchowej lokomocji człowieka (odruchowy obrót: I, II, III i IV faza; odruchowe pełzanie) za pośrednictwem stymulacji określonych punktów ciała. Punkty nazwano strefami wyzwalań. Poprzez uciśnięcie odpowiedniego punktu na ciele (tzw. strefy) prowokujemy określoną reakcję. Ucisk wywiera się kciukiem, dwoma palcami (wskazujący i środkowy) lub brzegiem dłoni [9, 10].

Strefy wyzwalań w odruchowej lokomocji

- Główne strefy stymulacji (na kończynach):
 - guzowatość boczna kości piętowej;
 - nadkłykiec przyśrodkowy kości ramiennej;
 - wyrostek rylcowaty kości promieniowej;

- nadkłykieć przyśrodkowy kości udowej;
- strefa piersiowa po stronie twarzowej.
- Pomocnicze strefy stymulacji (w obrębie tułowia):
 - przyśrodkowy brzeg łopatki;
 - kolec biodrowy przedni górny;
 - wyrostek barkowy łopatki;
 - rozściętno mięśnia pośladkowego średniego;
 - strefa tułowiowa po stronie potylicznej;
 - strefa piersiowa po stronie potylicznej.

Podczas terapii odruchowa lokomocja pobudza ośrodki nerwowe, torowane bodźce stymulują procesy naprawcze w przebiegu zaburzonej koordynacji nerwowej dzięki integrującej funkcji kory mózgowej i jej plastyczności.

Kilkukrotne powtarzanie ćwiczeń powoduje, że obszary mózgu odpowiedzialne za ruch kodują prawidłowe schematy, a mięśnie, które do tej pory pracowały niewłaściwie albo nie pracowały wcale, dzięki stymulacji zachowują się prawidłowo [9, 10].

Wyzwalanie kompleksów ruchowych wpływa nie tylko na motorykę ciała, lecz również na funkcje całego organizmu, zarówno w zakresie czynności układu vegetatywnego, jak emocjonalnego i czuciowego. Dzięki terapii metodą Wojty pacjenci uzyskują:

- pogłębienie i regularność oddechu, rozrzedzenie wydzieliny w drzewie oskrzelowym, włączenie oddychania przeponowego;
- zmianę częstości tętna i ciśnienia – wpływ na krążenie obwodowe;
- spadek zaburzeń czucia;
- zmniejszenie zaników mięśniowych prowadzące do przyrostu masy mięśniowej i kostnej,
- pobudzanie motoryki ustno-twarzowej, stymulacja funkcji oddechowo-pokarmowej oraz mowy, zmniejszenie ślinotoku, poprawa połykania;
- poprawę wzroku, zmniejszenie zezów i oczopląsu;
- poprawę funkcji zwieraczy pęcherza i odbytu przez wzmocnienie mięśni przepony i miednicy;
- poprawę rozwoju psychicznego;
- wzmacnianie więzi uczuciowej;
- zmniejszenie spastyczności i przykurczów w stawach;
- zwiększenie napięcia mięśniowego w zespołach wiotkich.

3.5. Metoda wymuszenia ruchu (CIT)

Metoda wymuszenia ruchu (CIT, *Constraint-Induced Movement Therapy*) to stosunkowo nowa metoda rehabilitacji, opierającą się na wymuszeniu posługiwania się kończyną niedowładną poprzez okresowe unieruchomienie kończyny zdrowej u chorych z niedowładem połowicznym. Określa się tę metodę jako wymuszania ruchu (lub metoda ruchu wymuszonego). Innym pojęciem stosowanym do nazwania tej metody jest Forced Use Therapy (FUT), co oznacza wymuszone użycie. Metodę CIT zaczęli stosować w połowie lat 90. prof. Taub i jego współpracownicy [20, 21].

Metoda ta jest rodzajem terapii behawioralnej. Ma ona na celu zwalczanie niekorzystnego zjawiska obserwowanego po odnerwieniu kończyny, zwanego wyuczonym

nieużywaniem. Początkowo metodę zastosowano w przypadku niedowładu kończyny górnej u osób po udarze. W okresie późniejszym opracowano modyfikację w odniesieniu do kończyny dolnej. W następnych latach rozszerzono wskazania do stosowania metody CIT u chorych po urazie czaszkowo-mózgowym [23].

Najczęściej jednak stosuje się ją w rehabilitacji osób po udarze mózgu, zwłaszcza u starszych chorych, unieruchamiając kończynę zdrową na 4-9 godzin dziennie przez 2-3 tygodnie. Zwykle używa się do tego specjalnej łuski wykonanej z tworzyw termoutwardzalnych, unieruchamiającej nadgarstek i palce. Można też przymocować kończynę do tułowia za pomocą opaski elastycznej lub zastosować temblak albo chustę trójkątną. Można również nałożyć na rękę grubą rękawicę jednopalcową. Opracowano specjalne ćwiczenia zawierające elementy torowania proprioceptywnego i modelowania ruchów (remodeling shaping) [22, 23].

Obejmują one głównie elementy podstawowych czynności życia codziennego. CIT stosujemy także w terapii afazji – metoda ta polega na zmuszaniu pacjenta do wymawiania sprawiających mu problemy słów przez 4 godziny dziennie [24].

3.6. Biofeedback

Dodatkowo w celu zwiększenia efektów terapeutycznych pracy z pacjentem można zaproponować ćwiczenia na platformie balansowej z wykorzystaniem biologicznego sprzężenia zwrotnego (biofeedback).

Platforma Biodex Balance System SD to wszechstronne narzędzie do badania i treningu równowagi oraz stabilności posturalnej. Urządzenie pozwala zdiagnozować zaburzenia równowagi kończyn i tułowia. Daje możliwość treningu na niestabilnym podłożu – platforma wykonuje różne poziomy ruchy, a stopień trudności ćwiczeń jest dopasowywany do indywidualnych możliwości pacjenta. Postępy rehabilitacji lub treningu można śledzić dzięki szczegółowym, generowanym na bieżąco przez urządzenie raportom.

3.7. Rehabilitacja logopedyczna

Reedukacja mowy jest ważnym elementem usprawniania pacjentów. Zostaje ona rozpoczęta już w szpitalu na oddziale, gdzie specjalista neurologopeda przeprowadza badanie neurolingwistyczne, które daje obraz tego, z jakim rodzajem afazji mamy do czynienia, jaki ośrodek mowy został uszkodzony, a które funkcje nadawania i odbioru mowy zostały zachowane.

Ćwiczenia logopedyczne początkowo polegają na nawiązywaniu kontaktu z chorym za pomocą gestów, pokazywaniu obrazków, przedmiotów oraz powolnym, wypowiedaniu ich nazw. W dalszej nauce mowy należy wykorzystać zainteresowania chorego, stany emocjonalne. Ćwiczenia logopedyczne zawsze są połączone z ćwiczeniami oddechowymi.

W terapii logopedycznej istotną rolę odgrywa również rodzina. Na początku należy uświadomić ją na czym polega istota afazji oraz w miarę możliwości zachęcać ją do czynnego uczestnictwa w ćwiczeniach logopedycznych [16, 17].

3.8. Terapia zajęciowa

Metody i techniki terapii zajęciowej uzależnione są przede wszystkim od wieku, płci, zainteresowań i możliwości pacjenta

Efektywne działanie terapeutyczne zależy od wielu czynników, ale zawsze podstawą sukcesu jest dobra znajomość chorego, odpowiedni dobór materiału rzeczowego oraz możliwość wykorzystania nowoczesnych technologii i urządzeń.

Literatura

1. Litwin T., Członkowska A., *Udary mózgu – wprowadzenie*, [w:] *Neurologia*, t. 2, Stępień A. (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2014, s. 171-188.
2. Kaczorowski R., Murjas B., Bartosik-Psujek H., *Rozwój i nowe perspektywy leczenia udaru mózgu w Polsce*, *Medical Review*, nr 4, 2015, s. 376-386.
3. Błaszczyk B., Czernecki R., Prędotą-Panecka H., *Profilaktyka pierwotna i wtórna udarów mózgu*, *Studia Medyczne*, nr 9, 2008, s. 71-75.
4. Palasik W., *Nowe tendencje w terapii udaru niedokrwiennego*, *Terapia. Neurologia*, nr 1, 2006, s. 4-8.
5. Siebert J., Nyka W.M., *Udar mózgu. Postępowanie diagnostyczne i terapia w ostrym okresie udaru*, Via Medica, Gdańsk 2006.
6. Ratuszek-Sadowska D., Kowalski M., Woźniak K., Kochański B., Hagner W., *Neurological rehabilitation of a patient after stroke – case report*, *Journal of Education, Health and Sport*, nr 6, 2016, s. 28-40.
7. Strepikowska A., Adam Buciuński A., *Udar mózgu – czynniki ryzyka i profilaktyka*, T 65, 2009.
8. Kozubski W., Liberski P.P., *Neurologia*, PZWL, Warszawa 2006.
9. Dytrych G.E., *Effectiveness of Vojšta stimulation in psychomotor development of children with Down syndrome*, *Child Neurology*, nr 48, 2015, s. 29-35.
10. Bagnowska K., Falkowski M., *Chosen methods of rehabilitation of children with cerebral palsy*, *Nowa Padiatria*, nr 3, 2013, s. 119-123.
11. http://rehababy.com.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=118, [data dostępu 16.02.2018].
12. Stępiak I., Bożuta E., *Wtórna profilaktyka udarów mózgu jako czynnik pozytywnie wpływający na naturalny przebieg choroby*, *Terapia. Neurologia*, Nr 10, 2005, s. 11-16.
13. *Profilaktyka wtórna udaru mózgu*, *Neurologia i Neurochirurgia Polska Supplement*, nr 42, 2008.
14. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N. i in., *A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke*, *New Engl J Med*, Nr 345, 2001 s. 1243-1249.
15. Kjellström T., Norrving B., Shatchkute A., *Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies*, *Cerebrovasc Dis*, nr 23, 2007, s. 231-241.
16. Adler S., Beckers D., Buck M., *PNF w praktyce*, Warszawa 2009.
17. Galasińska K., Buchalski P., Gajewska E., *Zastosowanie koncepcji PNF w rehabilitacji pacjentów po udarze mózgu*, *Nowiny Lekarskie*, nr 80, 2011, s. 126-133.
18. Mikołajewska E., *Metoda NDT-Bobath w neurorehabilitacji osób dorosłych*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
19. Mikołajewska E., *NDT-Bobath method in normalization of muscle tone in post-stroke patients*, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, nr 21, 2011.
20. Taub E., *Somatosensory deafferentation research with mon-keys, implications for rehabilitation medicine*, [w:] Ince L.P. (red.), *Behavioral Psychology in Rehabilitation Medicine Clinical Applications*, Williams & Wilkins, New York 1980, s. 371-401.
21. Taub E., Uswatte G., Pidikitri R., *Constraint-Induced Movement Therapy a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation – a clinical review*, *J. Rehabil Res. Dev.*, nr 3, 1999, s. 237-251.

22. Lennon S., Ashburn A., *The Bobath concept in stroke rehabilitation: a focus group study of the experienced physiotherapists perspective*, Disabil. Rehabil., nr 15, 2000, s. 665-674.
23. Taub E., Morris D.M., *Constraint-induced movement therapy to enhance recovery after stroke*, Curr. Atheroscler. Rep., nr 4, 2001, s. 279-286.
24. Pulvermuller F., Neininger B., Elbert T., Mohr B., Rockstroh B., Koebbel P., Taub E., *Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke*, Stroke, nr 7, 2001, s. 1621-1626.

Udar mózgu – aktualne sposoby i metody usprawniania chorych

Streszczenie

Udar mózgu, według definicji Światowej Organizacji Zdrowia, to *zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem ogniskowego, a niekiedy również uogólnionego zaburzenia czynności mózgu, którego objawy utrzymują się dłużej niż 24 godziny lub prowadzą wcześniej do śmierci i nie mają przyczyny innej niż naczyniowa.*

Celem pracy jest przedstawienie sposobów i metod usprawniania osób po przebytych udarze mózgu.

W pracy z pacjentem stosuje się szereg metod specjalistycznych:

- metoda NDT Bobath;
- metoda PNF rozszerzona o terapię z użyciem lustra;
- metoda Vojty;
- metoda wymuszenia ruchu CIT;
- w celu zwiększenia efektów stosowane są ćwiczenia na platformie balansowej BIODEX z wykorzystaniem biologicznego sprzężenia zwrotnego (biofeedback).

Dodatkowo pacjenci uczestniczą w terapii zajęciowej, logopedii i psychologii.

Praca różnymi metodami daje szeroki warsztat w zakresie rehabilitacji pacjenta po przebytych udarze mózgu. Właśnie ta kompleksowość i ciągłość sprawia, że pacjenci wracają szybko do sprawności. Efekty pracy zespołowej z wykorzystaniem specjalistycznych metod poprawiają jakość życia pacjentów.

Mimo iż dotąd brakuje zgodności co do tego, która z zastosowanych metod fizjoterapeutycznych jest najskuteczniejsza, to jednak omówione metody ułatwiają zaplanowanie i osiągnięcie celu głównego, jakim jest uzyskanie możliwie najlepszej sprawności psychofizycznej i samodzielności w czynnościach samoobsługi. Informacje zawarte w w pracy mogą okazać się przydatne w codziennej praktyce fizjoterapeuty oraz pozostałych członków zespołu rehabilitacyjnego, zarówno na poziomie specjalistycznej, jak i podstawowej opieki zdrowotnej.

Słowa kluczowe: metody usprawniania, udar mózgu, neurologia

Stroke – current ways and methods of rehabilitation of patients

Abstract

Stroke by def. WHO is a clinical syndrome characterized by a sudden occurrence of focal and sometimes also generalized brain dysfunction, whose symptoms last longer than 24 hours or lead earlier to death and have no cause other than vascular.

The aim of the work is to improve people after stroke:

- NDT Bobath method;
- PNF method extended by mirror therapy;
- Vojta method;
- CIT Constraint-Induced Movement Therapy;
- to increase the effects we use exercises on the BIODEX balance platform using biofeedback.

In addition, patients participate in occupational therapy, speech therapy and psychology.

Working with various methods gives a wide range of techniques in the rehabilitation of a patient after a stroke. It is this complexity and continuity that makes patients recover quickly. Effects of teamwork with the use of specialized methods improve the quality of life of patients.

Although there is no consensus so far as to which of the applied physiotherapeutic methods is the most effective, the discussed methods facilitate planning and achieving the main goal, which is to obtain the best possible psychophysical fitness and independence in self-service activities. The information contained in the work may prove useful in the daily practice of the physiotherapist and other members of the rehabilitation team, both at the specialist and primary health care level.

Keywords: methods of rehabilitation, stroke, neurology

Przydatność magnetycznego rezonansu jądrowego do oceny stężenia leków biologicznych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

1. Wstęp

Celem pracy była dyskusja na temat prac nad zastosowaniem leków biologicznych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Dyskusję oparto na 37ciu publikacjach. Weryfikacja efektywności leków okazała się trudna i możliwa tylko dzięki kolonoskopii i obrazowaniu w polu magnetycznym. Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego są częstymi i heterogenicznymi przewlekłymi zapaleniami jelit w wieku młodocianym i dorosłym i obejmują do 25% wszystkich pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD). Rodzinny wzorzec zgodności choroby sugerowałby, że genetyka przyczynia się do etiologii wyżej wymienionej choroby. Dzieci są bardziej narażone na chorobę proksymalnego jelita cienkiego powikłaną tworzeniem się zwężenia, przetokami i koniecznością interwencji chirurgicznej [1]. U wielu zdiagnozowanych choroby jelit i choroby pozajelitowe ustąpiły po dodaniu infliksimabu do schematu leczenia. Markery zapalne choroby Leśniowskiego-Crohna również uległy normalizacji [1, 2]. Metabolity w płynach ustrojowych oznaczone podczas choroby należą przede wszystkim do szeregu aminokwasów, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co sugeruje zaburzenia wchłaniania spowodowane stanem zapalnym i dysbiozę w normalnej ekologii bakterii [3, 4]. Opracowanie protokołów kolonografii rezonansu magnetycznego (MR-C) przyniosło interesującą opcję diagnostyczną dla choroby Leśniowskiego-Crohna [5-7]. Autoimmunologiczne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest zespołem nakładania się, charakteryzującym się zarówno autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, jak i pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, przy czym to drugie zwykle obejmuje drogi żółciowe. Autoimmunologiczne stwardniające zapalenie dróg żółciowych występuje częściej u dzieci niż u dorosłych i często wiąże się z chorobą zapalną jelit, głównie wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [8].

2. Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Dwie główne choroby zapalne jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, reprezentują jednostki kliniczno-patologiczne, które tradycyjnie rozpoznawano na podstawie kombinacji cech klinicznych, radiologicznych, endoskopowych i histologicznych [11]. Artykuł Marteau i in. opisują rolę bakterii i modulujące działanie probiotyków; odwrotne powiązanie wyrostka robaczkowego i wrzodziejącego

¹ Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie.

² daebisher@ur.edu.pl, Zakład Biochemii i Chemii Ogólnej Kolegium Nauk Medycznych, Przyrodniczo-Medyczne Centrum Badań Innowacyjnych, Uniwersytet Rzeszowski.

³ Zakład Fotomedycyny i Chemii Fizycznej Kolegium Nauk Medycznych, Przyrodniczo-Medyczne Centrum Badań Innowacyjnych, Uniwersytet Rzeszowski.

zapalenia okrężnicy; postęp w obrazowaniu opartym na rezonansie magnetycznym i scyntygrafii leukocytów; ocenę wartości przeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* w badaniach przesiewowych nieswoistego zapalenia jelit i różnicowanie między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna; oraz czynniki ryzyka i postępowanie w przypadku dysplazji i raka [12]. Dokładna analiza historii pacjenta, a także ciągła ocena stanu zdrowia pacjenta ma kluczowe znaczenie przed rozpoczęciem terapii anty-TNF w trakcie leczenia [13].

W ciągu ostatnich 20 lat poczyniono kilka postępów w leczeniu pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Zidentyfikowano wyzwania związane z wdrażaniem ich stosowania w praktyce klinicznej. Przeprowadzono obszernie przeszukiwanie literatury w głównych bazach danych (PubMed i Embase) pod kątem wszystkich najnowszych prac naukowych (1990-2013), podając najnowsze aktualizacje dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit i wyodrębniło dane. Zgłoszone postępy w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit obejmują narzędzia diagnostyczne i oceniające, takie jak testy genetyczne, biochemiczne zastępcze markery aktywności, techniki endoskopowe i modalności radiologiczne, postępy terapeutyczne, które obejmują interwencje medyczne, endoskopowe i chirurgiczne. Istnieje niewiele badań dotyczących opłacalności i wpływu, jaki te postępy wywarły na praktykę medyczną. Większość postępów opracowanych w zakresie leczenia nieswoistego zapalenia jelit, uznanych przez niektórych ekspertów za pomoc w poprawie opieki nad pacjentami, ma wątpliwe zastosowania ze względu na ograniczenia kosztów [14]. Opracowano różne metody leczenia chirurgicznego w celu zamknięcia przetoki odbytniczko-pochwowej, ale wciąż pozostaje do opracowania radykalnie lecząca terapia [15]. Niezwykle interesujące badanie zasugerowało duży potencjał badań serologicznych w przewidywaniu przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. Wartość rezonansu magnetycznego i potencjał tomografii niskodawkowej zostały potwierdzone w monitorowaniu i obserwacji pacjentów w leczeniu [16].

W nieswoistym zapaleniu jelit niedawno zatwierdzono nową terapię biologiczną. Wedolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 przeciwko integralnie $\alpha 4\beta 7$, które moduluje ruch limfocytów w jelitach [17]. Stosowanie adalimumabu wiązało się ze znacznym spadkiem aktywności fosfatazy alkalicznej po 6-8 miesiącach. Po 6-8 lub 12-14 miesiącach nie zaobserwowano znaczących spadków w przypadku AspAT, AlAT, bilirubiny całkowitej lub bezpośredniej, wyniku elastografii ani obrazowania radiograficznego poszerzenia/zwężenia dróg żółciowych z jakąkolwiek terapią biologiczną [18].

Niedawno opisane zostało ziarniniakowe zapalenie górnego odcinka przewodu pokarmowego u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem jelita grubego, chorobą zapalną jelit [19].

W przypadku kobiet z nieswoistym zapaleniem jelit [IBD] nie jest dobrze wiadomo, jak leczenie IBD wpływa na składniki mleka kobiecego. Zmniejszenie zawartości immunoprotekcyjnych składników mleka matki, takich jak sIgA i laktoza, może teoretycznie modulować potencjalne ochronne działanie karmienia piersią. Z drugiej strony obecność wyższych poziomów cytokin prozapalnych, mleczanu i bursztynianu może predysponować potomstwo do stanu zapalnego lub wpływać na mikrobiom jelitowy. Lepsze zrozumienie roli bursztynianu u niemowląt i jego potencjalnego

wpływu na odporność mikrobiomu lub błony śluzowej wymaga dalszych badań [20]. Nieswoiste zapalenia jelit są związane z różnymi chorobami wątroby i dróg żółciowych. Istnieje silny związek z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych. Pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych, inna autoimmunologiczna cholestatyczna choroba wątroby, zwykle nie jest związane z IBD [21].

Innym celem było zidentyfikowanie najlepszych praktyk postępowania, aby uniknąć przerwania leczenia [22].

Pierwsze obserwacje kliniczne u pacjentów z oporną na leczenie chorobą Leśniowskiego-Crohna, szybko reagujących na infliksymab, skłoniły do przyspieszenia rozwoju klinicznego i zatwierdzenia tego wskazania. Jednak wiele pytań pozostało bez odpowiedzi – kiedy to leczenie pojawiło się na rynku, związanych z harmonogramami konserwacji, farmakokinetyką, toksycznością i pozycjonowaniem [23].

Badano również wpływ zakażenia SARS-CoV-2 i częstość występowania przeciwciał SARS-CoV-2 w surowicy u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit leczonych lekami biologicznymi [24-26]. Chociaż modele zwierzęce są przydatne do zrozumienia mechanizmu działania (MOA) celu, ograniczenia wielu opublikowanych modeli zapalenia okrężnicy ograniczają ich wartość w przewidywaniu skuteczności klinicznej [27]. Choroby zapalne jelit to przewlekłe choroby zapalne o podłożu immunologicznym, w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna. IBD jest wynikiem złożonej interakcji między czynnikami środowiskowymi, drobnoustrojowymi i genetycznymi, która prowadzi do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do zapalenia jelit. Celem tej zintegrowanej analizy jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji iksekizumabu u dorosłych z łuszczycą. Ta długoterminowa analiza bezpieczeństwa iksekizumabu była zgodna z wcześniej opublikowanymi raportami i nie wykazała żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa i tolerancja zgłoszone w tej zintegrowanej analizie pozostały zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa iksekizumabu [29].

W nieswoistym zapaleniu jelit modele eksperymentalne okazały się ważnymi narzędziami do oceny potencjalnych środków terapeutycznych i do badania mechanizmów patogenezy. Stres oksydacyjny i odpowiedź immunologiczna są związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wywołanym kwasem octowym [30]. USG jelit jest dokładnym narzędziem do monitorowania choroby Leśniowskiego-Crohna. Jak dotąd nie ma klinicznie zwalidowanej ilościowej oceny ultrasonograficznej do oceny aktywności choroby [31, 32]. Celem niniejszego badania było porównanie wyników diagnostycznych skróconego protokołu enterografii MR składającego się wyłącznie z obrazowania zrównoważonej wolnej precesji w stanie stacjonarnym ze standardowym pełnym protokołem MRE do oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna [33]. Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna często przybierają na wadze podczas indukcji leczenia, co jest uważane za marker lepszego zdrowia. Jednak skład ciała rzadko jest oceniany w momencie rozpoznania, a zmiany podczas wczesnego leczenia nie są często określane ilościowo. Dlatego nie wiadomo, czy te korzyści są naprawdę zdrowe. Staraliśmy się ocenić zmiany mięśni szkieletowych podczas początkowego leczenia CD za pomocą rutynowego obrazowania [34].

W ostatnich latach choroby zapalne jelit stały się przedmiotem zwiększonej uwagi w codziennej praktyce klinicznej, zarówno ze względu na rosnącą zapadalność, jak

i lepszą zdolność obrazowania w wykrywaniu. W szczególności rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna opiera się na obrazie klinicznym, badaniach laboratoryjnych i kolonoskopii z biopsją. Ocena kolonoskopowa ogranicza się do badania błony śluzowej. W związku z tym metody obrazowania odgrywają kluczową rolę we wzbogacaniu obrazu klinicznego, dostarczając informacji o zajęciu jelit i obszaru poza nimi [35].

W związku z rozpowszechnionym pomiarem poziomów czynników przeciwnowotworowych TNF w surowicy, w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna zastosowano nowe strategie terapeutyczne. Różne cele są skorelowane ze zwiększonymi poziomami krążących leków [36].

3. Podsumowanie

W badaniach klinicznych można zauważyć wzrastającą liczbę doniesień dotyczącą zastosowania przeciwciał w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Jednak brak jest jednoznacznych wyników i klasyfikacji ponieważ wciąż terapia stosowana jest na niewielką skalę. Powaznym ograniczeniem jest cena leków i niejednorodność zaawansowania choroby.

Literatura

1. Clemmensen K., Akrawi N., Stawowy M., *Irreversible optic neuritis after infliximab treatment in a patient with ulcerative colitis*, Scand J Gastroenterol, 50(12), 2015, s. 1508-1511.
2. Tan J.H., Chu H.P., Das L., Arkachaisri T., *Orbital pseudotumour as a presentation of paediatric ulcerative colitis*, Singapore Med J., 55(10), 2014, s. 169-171.
3. Bjerrum J.T., Wang Y., Hao F., Coskun M., Ludwig C., Günther U., Nielsen O.H., *Metabonomics of human fecal extracts characterize ulcerative colitis, Crohn's disease and healthy individuals*, Metabolomics, 11, 2015, s. 122-133.
4. Shin D.H., Lee K.H., Kim C.H., Kim K.H., Park S.H., Chang D.K., Lee J.K., Lee K.T., *A case of inferior vena cava thrombosis and acute pancreatitis in a patient with ulcerative colitis*, Korean J Gastroenterol., 56(4), 2010, s. 255-259.
5. Knebel U., Brambs H.J., Riemann J.F., *Klinische Diagnostik [Ulcerative colitis. Clinical diagnosis]*, Z Gastroenterol., 42(9), 2004, s. 987-992.
6. Adrish M., Rios R., *Intracranial hemorrhage and extensive cerebral venous thrombosis associated with ulcerative colitis*, Can J Gastroenterol Hepatol., 28(6) 2014, s. 299-300.
7. Heetun Z.S., Kavanagh D., Keegan D., Mulcahy H., Hyland J., Mc Mahon C., Doherty G.A., *Magnetic resonance colonography for assessment of acute severe colitis in pregnancy*, Ir J Med Sci., 183(1), 2014, s. 147-148.
8. Larsen E.P., Bayat A., Vyberg M., *Small duct autoimmune sclerosing cholangitis and Crohn colitis in a 10-year-old child. A case report and review of the literature*, Diagn Pathol. 7, 2012, s. 100.
9. Cuffari C., *Inflammatory bowel disease in children: a pediatrician's perspective*, Minerva Pediatr., 58(2), 2006, s. 139-157.
10. Hammer B., *Was gibt es Neues in der Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa? [Current developments in the diagnosis and therapy of Crohn disease and ulcerative colitis]*, Schweiz Med Wochenschr, 124(11), 1994, s. 452-460.
11. Dassopoulos T., *Diagnostic methodologies: serology, endoscopy, and radiology*, Curr Gastroenterol Rep., 3(6), 2001, s. 491-499.
12. Marteau P., *Inflammatory bowel disease*, Endoscopy, 34(1), 2002, s. 63-68.

13. Scharl M., Rogler G., *Biologicals in der Gastroenterologie am Beispiel der Anti-TNF-Antikörper* [Biologicals in gastroenterology: TNF-blockers], Dtsch Med Wochenschr., 135(45), 2010, s. 2243-2252.
14. Mosli M., Al Beshir M., Al-Judaibi B., Al-Ameel T., Saleem A., Bessissow T., Ghosh S., Almadi M., *Advances in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease: challenges and uncertainties*, Saudi J Gastroenterol., 20(2), 2014, s. 81-101.
15. Nirei T., Kazama S., Hiyoshi M., Tsuno N.H., Nishikawa T., Tanaka T., Tanaka J., Kiyomatsu T., Hata K., Kawai K., Nozawa H., Kanazawa T., Yamaguchi H., Ishihara S., Sunami E., Kitayama J., Watanabe T., *Successful treatment of rectovaginal fistula complicating ulcerative colitis with infliximab: a case report and review of the literature*, J Clin Med Res., 7(1), 2015, s. 59-61.
16. García-López S., *Epidemiología, seguimiento, monitorización y otros aspectos de la enfermedad inflamatoria intestinal* [Epidemiology, follow-up, monitoring and other aspects of inflammatory bowel disease], Gastroenterol Hepatol., 38(1), 2015, s. 32-38.
17. Varkas G., Thevissen K., De Brabanter G., Van Praet L., Czul-Gurdian F., Cyper H., De Kock J., Carron P., De Vos M., Hindryckx P., Arts J., Vanneuville I., Schoenaers P., Claerhout B., Abreu M., Van den Bosch F., Elewaut D., *An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series*, Ann Rheum Dis., 76(5), 2017, s. 878-881.
18. Tse C.S., Loftus E.V. Jr, Raffals L.E., Gossard A.A., Lightner A.L., *Effects of vedolizumab, adalimumab and infliximab on biliary inflammation in individuals with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease*, Aliment Pharmacol Ther. 48(2), 2018, s. 190-195.
19. Alfaro-Cruz L., Schady D., Kellermayer R., *Giant Cell [Granulomatous] Gastritis in Left-sided Paediatric Ulcerative Colitis*, J Crohns Colitis. 13(3), 2019, s. 396-397.
20. Meng X., Dunsmore G., Koleva P., Elloumi Y., Wu R.Y., Sutton R.T., Ambrosio L., Hotte N., Nguyen V., Madsen K.L., Dieleman L.A., Chen H., Huang V., Elahi S., *The Profile of Human Milk Metabolome, Cytokines, and Antibodies in Inflammatory Bowel Diseases Versus Healthy Mothers, and Potential Impact on the Newborn*, J Crohns Colitis., 13(4), 2019, s. 431-441.
21. Liberal R., Gaspar R., Lopes S., Macedo G., *Primary biliary cholangitis in patients with inflammatory bowel disease*, Clin Res Hepatol Gastroenterol., 44(1), 2020, s. 5-9.
22. Yoshida A., Katsumata Y., Hirahara S., Hanaoka M., Ochiai M., Kobayashi M., Harigai M., *Tumour necrosis factor inhibitor-induced myositis in a patient with ulcerative colitis*, Mod Rheumatol Case Rep., 5(1), 2021, s. 156-161.
23. Mc Gettigan N., Afridi A.S., Harkin G., Lardner C., Patchett S., Cheriyan D., Harewood G., Boland K., O'Toole A., *The optimal management of anti-drug antibodies to infliximab and identification of anti-drug antibody values for clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease*, Int J Colorectal Dis., 36(6), 2021, s.1231-1241.
24. D'Haens G.R., van Deventer S., *25 years of anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease: lessons from the past and a look to the future*, Gut., 70(7), 2021, s. 1396-1405.
25. Bossa F., Carparelli S., Latiano A., Palmieri O., Tavano F., Panza A., Pastore M., Marseglia A., D'Altilla M., Latiano T., Corritore G., Martino G., Nardella M., Guerra M., Terracciano F., Sacco M., Perri F., Andriulli A., *Impact of the COVID-19 outbreak and the serum prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with biologic drugs*, Dig Liver Dis., 53(3), 2021, s. 277-282.
26. Vande Casteele N., Abreu M.T., Flier S., Papamichael K., Rieder F., Silverberg M.S., Khanna R., Okada L., Yang L., Jain A., Cheifetz A.S., *Patients with Low Drug Levels or Antibodies to a Prior Anti-TNF Are More Likely to Develop Antibodies to a Subsequent Anti-TNF*, Clin Gastroenterol Hepatol., 2021.

27. Lorenzo González L., Valdés Delgado T., Vázquez Morón J.M., Castro Laria L., Leo Carnerero E., Maldonado Pérez M.B., Sánchez Capilla D., Pallarés Manrique H., Sáez Díaz A., Argüelles Arias F., *Grupo de Enfermedad Inflamatoria de Andalucía. Ustekinumab in Crohn's disease: real-world outcomes and predictors of response*, Rev Esp Enferm Dig., 2021.
28. Bilsborough J., Fiorino M.F., Henkle B.W., *Select animal models of colitis and their value in predicting clinical efficacy of biological therapies in ulcerative colitis*, Expert Opin Drug Discov., 2020, s.1-11.
29. Almradi A., Hanzel J., Sedano R., Parker C.E., Feagan B.G., Ma C., Jairath V., *Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease*, BioDrugs, 34(6), 2020, s. 713-721.
30. Genovese M.C., Mysler E., Tomita T., Papp K.A., Salvarani C., Schwartzman S., Gallo G., Patel H., Lisse J.R., Kronbergs A., Leage S.L., Adams D.H., Xu W., Marzo-Ortega H., Lebwohl M.G., *Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials*, Rheumatology (Oxford), 59(12), 2020, s. 3834-3844.
31. Catinean A., Neag M.A., Krishnan K., Muntean D.M., Bocsan C.I., Pop R.M., Mitre A.O., Melincovici C.S., Buzoianu A.D., *Probiotic Bacillus Spores Together with Amino Acids and Immunoglobulins Exert Protective Effects on a Rat Model of Ulcerative Colitis*, Nutrients, 12(12), 2020, s. 3607.
32. Livne M., Amitai M.M., Klang E., Ben Horin S., Ungar B., Levartovsky A., Kopylov U., Carter D., *Qualitative sonographic assessment of transmural ileal inflammation in Crohn's disease: a comparison with MRI activity score*, Eur J Gastroenterol Hepatol., 33(7), 2021, s. 961-966.
33. Kong N., Gao C., Xu M., Gao X., *Changes in the anterior cingulate cortex in Crohn's disease: A neuroimaging perspective*, Brain Behav., 2020.
34. Jhaveri K.S., Sagheb S., Guimaraes L., Krishna S., Ahari A.F., Espin-Garcia O., *Evaluation of Crohn Disease Activity Using a Potential Abbreviated MRE Protocol Consisting of Balanced Steady-State Free Precession MRI Only Versus Full- Protocol MRE*, AJR Am J Roentgenol., 216(2), 2021, s. 384-392.
35. Steien D.B., Dillman J.R., Lopez M.J., Ehrlich P., Adler J., *Morphometric Changes in Children with Small Bowel Crohn's Disease During Induction of Therapy. A Pilot Study*, J Pediatr Gastroenterol Nutr., 72(4), 2021, s. 603-609 .
36. Cicero G., Mazzotti S., *Crohn's disease at radiological imaging: focus on techniques and intestinal tract*, Intest Res., 19(4), 2021, s. 365-378.
37. Miranda E.F., Nones R.B., Kotze P.G., *Correlation of serum levels of anti-tumor necrosis factor agents with perianal fistula healing in Crohn's disease: a narrative review*, Intest Res., 19(3), 2021, s. 255-264.

Przydatność magnetycznego rezonansu jądrowego do oceny stężenia leków biologicznych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Streszczenie

Praca stanowi przegląd literaturowy poglądów na temat zastosowania magnetycznego rezonansu jądrowego do diagnostyki i terapii chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wykorzystując czasy relaksacji w tkankach zdrowej i chorej można określić stężenia badanych leków biologicznych w surowicy krwi oraz w pobranych wycinkach z jelita grubego. Ocena tych stężeń i zależności pozwoli na podjęcie próby odpowiedzi na pytanie, dlaczego u części chorych odpowiedź na leczenie jest dobra, a u innych nieskuteczna. Na podstawie wyników można byłoby dokładniej wyselekcjonować pacjentów zakwalifikowanych do leczenia biologicznego oraz prowadząc dalsze badania, bliżej poznać różnice w mechanizmach immunologicznych zachodzących u pacjentów z tym schorzeniem.

Słowa kluczowe: wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, magnetyczny rezonans jądrowy, przeciwciała

Usefulness of nuclear magnetic resonance to assess the concentration of biological drugs in patients with ulcerative colitis

Abstract

The work is a literature review of views on the use of nuclear magnetic resonance in the diagnosis and therapy of patients with ulcerative colitis. Using the relaxation times in healthy and diseased tissues, it is possible to determine the concentration of the tested biological drugs in the blood serum and in the samples taken from the large intestine. The assessment of these concentrations and relationships will allow for an attempt to answer why the response to treatment is good in some patients, and ineffective in others. Based on the results, it would be possible to select more precisely patients qualified for biological treatment and to conduct further research to better understand the differences in immune mechanisms occurring in patients with this disease.

Keywords: ulcerative colitis, nuclear magnetic resonance, antibodies

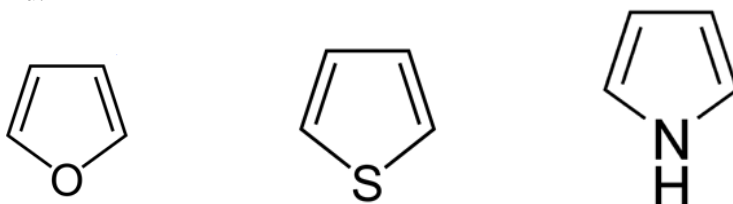
Syntetyczne leki organiczne zawierające układy heterocykliczne wpływające na czynność układu nerwowego ośrodkowego i obwodowego

1. Chemia związków heterocyklicznych

Celem rozdziału jest prezentacja stanu wiedzy na temat chemii i farmakologii wybranych związków leczniczych zawierających układy heterocykliczne, które wywierają określony wpływ na układ nerwowy.

Związki heterocykliczne, są to takie połączenia o budowie pierścieniowej, w których co najmniej jeden atom w pierścieniu jest atomem innym, niż węgiel; nazywa się je heteroatomami. Często w pierścieniach heterocyklicznych obserwuje się siarkę, tlen lub azot. Oprócz nich występować mogą również: fosfor, krzem, bor, arsen, antymon i inne pierwiastki. Cząsteczki oparte o budowę heterocykliczną stanowią ważną i złożoną grupę syntetycznych środków, mających istotne znaczenie, na przykład w chemioterapii lub psychofarmakoterapii. Połączenia tego typu obecne są też w substancjach fizjologicznych, nie należy ich dlatego rozpatrywać jako układów wyłącznie syntetycznych.

Pierwszą złożoną grupą, wyodrębnioną ze względu na strukturę i ilość pierścieni, stanowią heterocykliczne związki jednopierścieniowe z atomami tlenu, siarki i azotu. Najprostszą podgrupę natomiast reprezentują związki heterocykliczne pięcioczłonowe z jednym heteroatomem, gdzie podstawowe układy to: tiofen (tiol), furan (oksol) i pirol (azol). Są to związki aromatyczne, w których heteroatom oddaje jedną z wolnych par elektronowych, aby utworzyć w pierścieniu sekstet elektronowy. Od każdego z nich pochodzi szereg związków pochodnych, a izomeria zachodzi w nich już przy jednym podstawieniu.

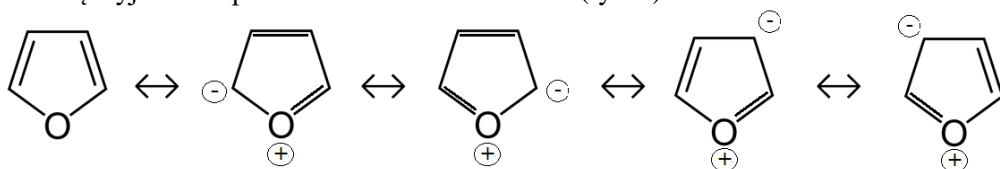


Rysunek 1. Od lewej: furan, tiofen, pirol

Furan, tiofen i pirol (rys. 1) swoimi właściwościami chemicznymi przypominają benzen. Wszystkie ich związki cechują się brakiem charakteru nienasyconego, jednak słabiej niż benzen. Mogą redukować się łatwiej na dwuhydro- i czterohydro pochodne.

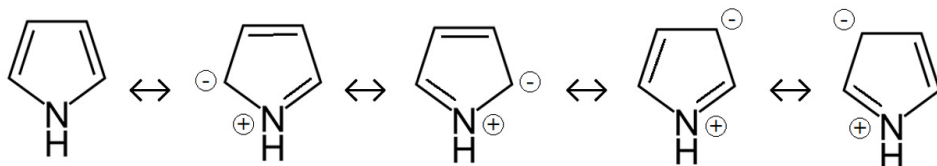
¹ lukaszgrabowski99@o2.pl, Katedra Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii, Instytut Psychologii, Wydział Filozofii i Nauk Społecznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, www.psychologia.umk.pl, www.umk.pl. Forum Badań Zaburzeń Czynnościowych, www.zaburzeniafunkcjonalne.com.

Powodem tego jest wspomniana wyżej struktura elektronowa. Na przykładzie furanu zostaną wyjaśnione przemieszczenia elektronowe (rys. 2):



Rysunek 2. Przemieszczenia elektronowe furanu [opracowanie własne]

Samotne pary elektronowe przy atomie tlenu oraz sąsiadujący z nim sprzężony układ wiązań podwójnych umożliwiają elektronom częściowe przemieszczanie się, co pozostawia możliwości do zachodzenia reakcji jonowych. Struktury jonowe przedstawione powyżej wyjaśniają łatwe reagowanie furanu z odczynnikami elektrofilowymi i oddawanie produktów podstawienia. Siarka, posiadając większą tendencję do przechodzenia w stan elektrododatni, będzie stwarzała większe właściwości reakcyjne tiofenu, zatem jest on jeszcze bardziej podobny do benzenu. Z kolei pirol charakteryzuje się następującymi strukturami elektronowymi (rys. 3):

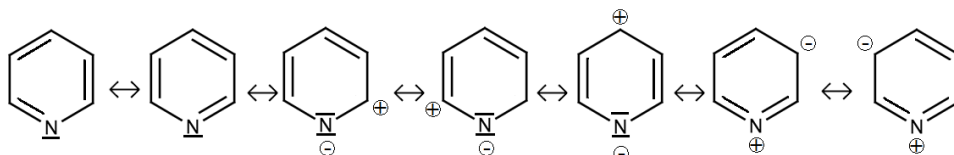


Rysunek 3. Przemieszczenia elektronowe pirolu [opracowanie własne]

Reakcje podstawienia elektrofilowego przebiegają w tych związkach dosyć łatwo; ich atomy węgla posiadają cząsteczkowe ładunki ujemne, które są wynikiem udziału odpowiednich struktur kanonicznych w hybrydzie rezonansowej. W tymże zakresie największą reaktywnością cechuje się furan, a najslabszą – tiofen. Jest to spowodowane różnicami w elektroujemności heteroatomów, które odpowiednio posiadają te związki.

Związki pięcioczłonowe posiadają również możliwość wchodzenia w reakcje przyłączania. Najbardziej standardowa w tym zakresie dla nich jest reakcja uwodornienia. W pierwszym etapie przyłączanie atomów wodoru może mieć miejsce w położeniach: 1, 2 lub 1, 4 (względem układu podwójnych wiązań). Dalej następuje całkowite uwodornienie cząsteczki.

Kolejną grupę związków heterocyklicznych stanowią sześcioczłonowe i posiadające jeden heteroatom. Tutaj pirydyna (azyna), będąca azotowym analogiem benzenu, stanowi związek podstawowy (tab. 1). Można go znaleźć w smole węglowej. Znajduje zastosowanie zarówno do przeprowadzania reakcji syntezy, jak i środowisko reakcji oraz rozpuszczalnik. Wolna para elektronowa azotu nie jest tutaj zaangażowana do tworzenia sekstetu elektronowego, jednak pirydyna posiada właściwości aromatyczne. Cechuje się ona właściwościami zasadowymi, a reagując z kwasami daje sole pirydyniowe. Struktury kanoniczne przedstawiają się w następujący sposób (rys. 4):



Rysunek 4. Struktury kanoniczne pirydyny [opracowanie własne]

Pochodnych dwupodstawionych (tym samym podstawnikiem) pirydyny jest sześć: 2,6-(analogicznie z 5,6-), 2,4-(= 4,6-), 2,5-(= 3,6-), 2,6-, 3,4-(= 4,5-) i 3,5-. Pierścień pirydynowy obecny jest w wielu syntetycznych lekach. Otrzymać można pirydynę ze smoły pogazowej, z węgla kamiennego, oleju kostnego (olej Dippela) i licznych alkaloidów.

Tabela 1. Charakterystyka pirydyny

C ₅ H ₅ N	79,1 g/mol	Bezbarwna ciecz o gęstości 0,983, temp. krzep. -42°C i tw. 116°C	Słaba zasada, K _b = 1,07 • 10 ⁻⁹ - W wiązaniu NH w kationie pirydyniowym – orbital azotu typu sp ²	Działanie nadkwasów (np. nadoctowy, nadbenzoesowy) przyłącza tlen – daje N-tlenek pirydyny
---------------------------------	------------	--	---	--

Źródło: opracowanie własne

Pochodne metylowe pirydyny to trzy izomeryczne metylopirydyny (pikoliny) oraz sześć izomerycznych dwumetylopirydyn (lutydyn). Wyróżniamy pikoliny: α-pikolinę, β-pikolinę oraz γ-pikolinę. Podczas utleniania oddają one odpowiadające im kwasy karboksylowe pirydyny: kwas nikotynowy, kwas pikolinowy i kwas izonikotynowy; mają one charakter amfoteryczny. Dikarboksylowe kwasy pirydyny można utworzyć utleniając cholinę oraz izocholinę. Hydroksypirydyny zaś można otrzymać stapiając kwasy pirydynosulfonowe z alkaliami lub ogrzewając chlorowcopirydyny z alkaliami. α- i β-hydroksypirydyny reagują tautomerycznie i dają reakcje ketonów oraz fenoli. Podobne stany zachodzą w reakcjach α- i β-aminopirydyny.

Wartymi uwagi związkami są chinolina (tab. 2) i jej pochodne. Struktura chinoliny zawiera skondensowany pierścień benzenowy z pirydynowym. Krótką charakterystykę tego związku podano w tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka chinoliny

C ₉ H ₇ N	129,16 g/mol	Bezbarwna ciecz o gęstości 1,095, temp. krzep. -23°C i tw. 238°C	Nie rozpuszcza się w wodzie. Słabsza zasada, niż pirydyna (skondensowanie pierścieni)	Z mocnymi kwasami – sole chinolinowe. Łączenie się z halogenkami alkilowymi = odpowiednie sole chinolinowe
---------------------------------	--------------	--	---	--

Źródło: opracowanie własne

Proces hydrogenizacji chinoliny jest stopniowy: 1. tetrahydrochinolina – zawiera zhydrogenizowany pierścień pirydynowy, *tw.* 248°C, posiada właściwości drugorzędowej zasady; 2. dekahydrochinolina – powstała w wyniku hydrogenizacji pierścienia benzenowego, stały stan skupienia, *tt.* 48°C, właściwości mocnej, drugorzędowej aminy. W sytuacji nitrowania i sulfonowania chinoliny, podstawniki będą wchodziły do pierścienia benzenowego.

8-hydroksychinolinę otrzymać można w reakcji Skraupa z *o*-aminofenolu. Krystalizuje się ona do igiełek o żółtawym kolorze i zapachu przypominającym szafran. Wytwarzając sól z KHSO_4 , ma działanie antyseptyczne (chinoksyzol).

Warta omówienia jest jeszcze reakcja powstawania karbostyrylu. Poprzez ogrzewanie chinoliny razem ze sproszkowanym $\text{Ba}(\text{OH})_2$ do temp. 225°C tworzy się sól barowa α -hydroksychinoliny. Następnie w wyniku zakwaszenia jej kwasem octowym, zacznie wydzielać się wolna α -hydroksychinolina (karbostyryl), zgodnie z poniższym wzorem (rys. 5).



Rysunek 5. Reakcja powstawania karbostyrylu [opracowanie własne]

Podobną reakcję z chinoliną daje amidek sodu $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{Na}$. Powstaje z niej sodopochodna α -aminochinoliny.

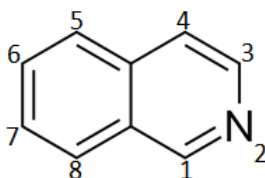
Kwasy karboksylowe chinoliny można otrzymać poprzez utlenianie odpowiednich metylopo pochodnych oraz utlenianie niektórych alkaloidów. Utleniając chininę można dostać kwas chininowy, a utleniając cynchoninę – kwas cynchoninowy. Charakterystyki pozostałych pochodnych chinoliny, atofanu i plazmochiny zostały zawarte w tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyki chemiczne atofanu i plazmochiny

Atofana	249,26 g/mol	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	Kwas 2-fenylcynchoninowy	Cinchophen; może zwiększać wydalanie kwasu moczowego z ustroju
Plazmochina	315,5 g/mol	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$	Chlorowodorek 6-metoksy-8-(4'-dwytyloamino-1'-metylo)-butyloaminochinoliny	Pamaquine; środek przeciwmalaryczny, zabija gamety pierwotniaka malarii

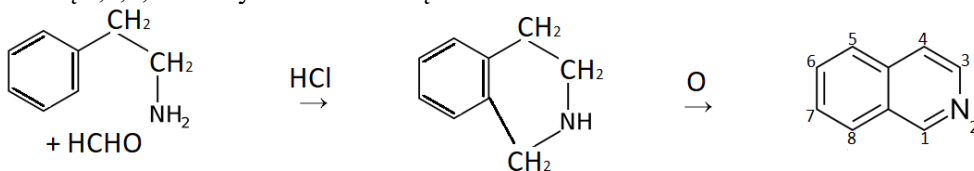
Źródło: opracowanie własne

Kolejną grupę związków heterocyklicznych sześcioczłonowych z jednym heteroatomem stanowią izochinolina (rys. 6) i jej pochodne. Izochinolina to związek izomeryczny z chinoliną. Sześcioczłonowy pierścień pirydyny jest skondensowany z pierścieniem benzenowym w położeniu 3, 4.



Rysunek 6. Izochinolina

Występuje ona, podobnie jak inne zasady heterocykliczne, w smole pogazowej, a pierścień izochinolinowy zawiera wiele alkaloidów. Otrzymać ją można w reakcji kondensacji β -fenyloetyloaminy z aldehydem mrówkowym. Następnie utlenić trzeba powstałą 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinę.



Rysunek 7. Powstawanie izochinoliny [opracowanie własne]

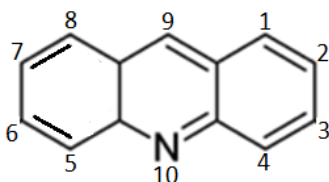
Zamiast aldehydu mrówkowego można użyć też innych aldehydów – w ten sposób reakcja odda pochodne izochinoliny podstawione w położeniu 1. Układ izochinolinowy stanowi ważny komponent dla niektórych alkaloidów.

Tabela 4. Parametry izochinoliny

Izochinolina	C ₉ H ₇ N	129,16 g/mol	T.w. 240°C; t.t. 23°C; zasada silniejsza od chinoliny (N oddzielony od pierścienia benzenowego przez C)	Po utlenieniu można otrzymać kwas fталowy lub kwas cynchomeronowy
--------------	---------------------------------	--------------	---	---

Źródło: opracowanie własne

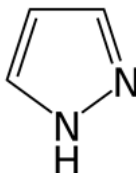
Istotną grupą związków heterocyklicznych pięcioczłonowych stanowi akrydyna i jej pochodne. Akrydynę (rys. 8) tworzy jeden pierścień pirydynowy skondensowany z dwoma pierścieniami benzenowymi. Także występuje w smole pogazowej, a jej synteza polega na ogrzewaniu dwufenyloaminy z kwasem mrówkowym i ZnCl₂. Jej pochodne wykazują głównie działania bakteriobójcze (trypaflawina) i przeciwmalarijne (atebryna).



Rysunek 8. Akrydyna

Ostatnią omawianą grupą układów heterocyklicznych sześcioczłonowych będą pochodne piranu. Piran, jako układ, zawiera w pierścieniu jeden atom tlenu. Ze względu na jego dwuwartościowość, zawierać musi grupę CH_2 w położeniach albo α , albo γ . Wyróżnia się odpowiednio α -piran i γ -piran. Przykładowe pochodne to: kumaryna, chromon, flawon (α -fenylo pochodna chromonu) i ksanton.

Związki heterocykliczne pięcioczłonowe mogą zawierać również dwa i więcej heteroatomów. Jednym z podstawowych związków tego typu jest pirazol (rys. 10). Otrzymać go można poprzez zastąpienie atomem azotu jedną grupę CH sąsiadującą z grupą NH .



Rysunek 10. Pirazol

Poza pirazolem wskazać można jeszcze: imidazol i jego pochodne, tiazol i jego pochodne oraz izoksazol, triazol, tetrazol, oksazol wraz z odpowiadającymi im pochodnymi. Krótka informacja o układach podstawowych zawarta jest w tabeli 5.

Tabela 5. Charakterystyka związków heterocyklicznych pięcioczłonowych z dwoma lub więcej heteroatomami

Imidazol	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$	68,08 g/mol	Otrzymywanie: kondensacja gliksalu z amoniakiem i formaldehydem	Ważna pochodna – histydyna
Tiazol	$\text{C}_3\text{H}_3\text{NS}$	85,13 g/mol	Otrzymywanie: ogrzewanie tioformamidu z aldehydem chlorooctowym	Ważne pochodne – penicyliny
Oksazol	$\text{C}_3\text{H}_3\text{NO}$	69,06 g/mol	Budowa podobna do tiazolu – zamiast siarki jest tlen	Pierścień oksazolowy może występować w alkaloidach
Izoksazol	$\text{C}_3\text{H}_3\text{NO}$	69,06 g/mol	Atomy tlenu i azotu – w bezpośrednim sąsiedztwie	Podstawa inh. cyklooksygenazy-2 (COX-2)
Triazol	$\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_3$	69,07 g/mol	Zawiera trzy heteroatomy azotu	Acetylen + kwas azotowodorowy \rightarrow 100°C w alkoholu \rightarrow 1,2,3-triazol
Tetrazol	CH_2N_4	70,05 g/mol	Cztery heteroatomy azotu	Cyjanowodór + kwas azotowodorowy \rightarrow 100°C \rightarrow tetrazol; Cząsteczka kardiazolu zawiera układ tetrazolowy – pobudza OUN

Źródło: opracowanie własne

Ostatnia złożona grupa związków heterocyklicznych charakteryzuje się sześcioczłonowością i zawartością dwóch lub więcej heteroatomów. Tutaj można wyróżnić następujące układy: pirazyna, pirymidyna, oksazyny, tiazyny oraz triazyny i odpowiadające im pochodne (tab. 6).

Tabela 6. Charakterystyka związków heterocyklicznych sześcioczłonowych zawierających dwa i więcej heteroatomów

Pirazyna	$C_4H_4N_2$	80,09 g/mol	Pierścień posiada dwa heteroatomy azotu w położeniu 1,4 względem siebie	Stały stan skupienia, tt. 54°C; można otrzymać ogrzewając aldehyd aminooctowy z tlenkiem rtęci
Pirymidyna	$C_4H_4N_2$	80,09 g/mol	Atomy azotu znajdują się w położeniu 1,3 względem siebie	Krystaliczna, tt. 20-22°C; kwas barbiturowy → $POCl_3$ → 2,4,6-trójchloropirymidyna → $3H_2$ → pirymidyna
Tiazyny i oksazyny	<i>p</i> -tiazyna	Atom siarki i azotu	<i>p</i> -oksazyna	Atom azotu i tlenu
Triazyny	Trzy heteroatomy azotu	Można otrzymać przy polimeryzacji związków cyjanowych	Przykład: kwas cyjanowy → kwas cyjanurowy (2,4,6-trójhydroksytriazyna)	Ważna pochodna – melamina

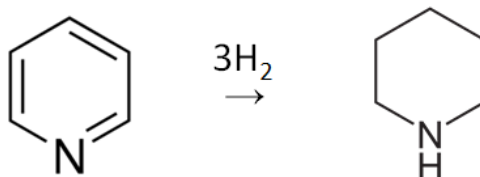
Źródło: opracowanie własne

Ponadto do układów heterocyklicznych zalicza się również puryny.

Omówienie tych układów było niezbędne dla wprowadzenia do chemii leków organicznych, które je zawierają. Stanowią one istotną podstawę dla preparatów leczniczych działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

2. Fentanyl

Fentanyl (*fentanylum*) jest to syntetyczny i narkotyczny lek przeciwbólowy. Wywołuje lekozależność ze względu na swoje czyste działanie agonistyczne względem receptora opioidowego μ . Chemicznie stanowi pochodną piperydyny, czyli heksahidropirydyny. Aby powstała piperydyna z pirydyny, musi ona przyłączyć wodór pod wpływem środków redukujących (rys. 11).

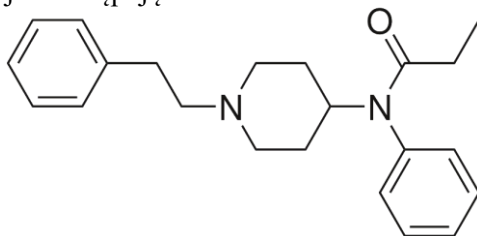


Rysunek 11. Otrzymywanie piperydyny z pirydyny [opracowanie własne]

Piperydyna jest silnie zasadowa i nie różni się pod tym względem od innych drugorzędowych amin alifatycznych.

Fentanyl jako pierwszy z opioidów znalazł zastosowanie w terapii bólu przewlekłego w postaci transdermalnej. Jego masa cząsteczkowa jest stosunkowo mała, dlatego bez problemu przenika przez skórę; dodatkowym ułatwieniem w przekraczaniu barier biologicznych jest jego wysoka lipofilność. Po przejściu krwioobiegu i bariery krew-mózg (BBB, *blood-brain barrier*; penetracja BBB zajmuje mu 4,7-6,6 min) [1] dalej trafia do ośrodkowego układu nerwowego i łączy się z odpowiadającymi mu receptorami μ . Aktywacja receptorów tego typu skutkuje wymianą guanozynotrifosforanu (GTP) do guanozynodwufosforanu (GDP) na kompleksie białka G, co powoduje zahamowanie czynności cykazy adenylanowej. Przyczynia się to do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozydomonofosforanu (cAMP). Spada w ten sposób, zależny od cAMP, napływ jonów Ca^{2+} do wnętrza komórki przez kanały wapniowe. Następuje hiperpolaryzacja i zmniejszona pobudliwość komórki na bodźce. Neuron staje się niewrażliwy na sygnały z otoczenia.

Struktura fentanylu jest następująca:



Rysunek 12. Struktura fentanylu

Jest to amid kwasu monokarboksylowego, wynikający z formalnej kondensacji grupy arylo-aminowej N-fenyl-1-(2-fenyletylo)piperydino-4-aminy z kwasem propionowym. Podsumowując rozważania chemiczne, klasyfikowany jest on jako członek rodziny piperydyn, anilid i amid kwasu monokarboksylowego. W tabeli 7 podano jego charakterystykę.

Tabela 7. Charakterystyka fentanylu

Fentanylum	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$	336,5 g/mol	Krystaliczna substancja stała, umiarkowana rozpuszczalność w wodzie. Czas działania – kilka godzin; tolerancja u pacjentów przyjmujących fentanyl rośnie	Kombinacja fentanylu razem z droperydolem (lek neuroleptyczny z grupy butyrofenonów) – powoduje znieczulenie ogólne
------------	--	-------------	--	---

Źródło: opracowanie własne

Efekt przeciwbólowy fentanylu jest niemal kilkadziesiąt razy większy od morfiny. Trzeba brać jednakże pod uwagę różnice indywidualne między chorymi w zakresie tolerancji leków opioidowych. Często spotkać się można ze zjawiskiem lepszego

tolerowania przez pacjentów określonych leków opioidowych bardziej niż innych. Wobec tego wybór fentanylu do terapii bólu także powinien być zindywidualizowany.

Podanie przeskórne fentanylu powoduje jego równomierne uwalnianie z rezerwuaru do układu krążenia, dzięki czemu stężenie leku w surowicy krwi utrzymuje się na stałym poziomie i analgezja jest ustabilizowana [1]. Mechanizm ten zmniejsza częstotliwość występowania bólów przebijających. Plaster z fentanylem działa 3 doby. Dostępne są plastry uwalniające 12,5, 25, 50, 75 oraz 100 µg leku na godzinę. Substancja ta może być również podawana donosowo i przezśluzówkowo u pacjentów z nasilonymi bólami w przebiegu choroby nowotworowej.

Zaletą fentanylu jest to, iż nie działa on obwodowo, zwiększając napięcie mięśni gładkich przewodu pokarmowego. Ponadto wykazuje on słabszy efekt sedacyjny od morfiny, w niewielkim stopniu stymulując uwalnianie histaminy. Może być stosowany w przypadku niewydolności nerek, ponieważ metabolizowany jest do nieczynnego metabolitu. Rzadziej niż morfina wywołuje też efekty uboczne: zaparcia, nudności i senność.

2.1. Badania nad fentanylem

Zastosowanie fentanylu było sprawdzane między innymi w pooperacyjnej kontroli bólu (*postoperative pain control*, PPC). Jeżeli ostry ból, będący powikłaniem interwencji chirurgicznej, nie jest odpowiednio kontrolowany, pojawić się mogą uciążliwe skutki uboczne, takie jak: trudności w oczyszczaniu dróg oddechowych z wydzielin, niedrożności w przewodzie pokarmowym, podwyższone ciśnienie krwi i tętno, pocenie się, błądź, przedłużony czas unieruchomienia i w rezultacie zakrzepica żylna [2]. Przeto PPC jest ważnym punktem postępowania po różnego rodzaju zabiegach. Dostępne metody terapii PPC zawierają leki zarówno opioidowe, jak i nieopiodowe oraz znieczulenia punktowego [3]. Wykazano, iż fentanyl w kombinacji z ropiwakainą (miejscowe znieczulenie) powodował poprawę w pooperacyjnych dolegliwościach bólowych po laparoskopowej operacji jamy brzusznej, jednak jeszcze lepsze wyniki osiągnięto dzięki kombinacji deksmedetomidyny i ropiwakainy [4].

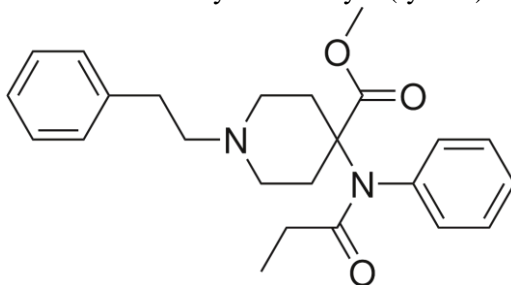
Skutki uboczne fentanylu badane były w zakresie ryzyka nudności i wymiotów pooperacyjnych (*postoperative nausea and vomiting*, PONV). Nudności mogą występować osobno lub razem z wymiotami. Jest to spowodowane osłabieniem dróg oddechowych przez resztkowe działanie środków anestetycznych. Uporczywe wymioty mogą skutkować odwodnieniem oraz zaburzeniami gospodarki elektrolitowej. Może to negatywnie wpływać na rekonwalescencję pacjentów, szczególnie gdy zabiegi wykonywane są codziennie [5, 6]. Po aplikacji fentanylu PONV zdarzały się u pacjentów pediatrycznych [7]. W badaniach naukowych Gürcan i wsp. [8] zaobserwowali jednak niewielką ich liczbę, co mogło być częściowo spowodowane dodatkowym podaniem leku przeciwwymiotnego – propofolu.

Dużym problemem przy stosowaniu fentanylu jest lekozależność, którą wywołuje. Jest to związane z jego powinowactwem do receptorów opioidowych, podobnie jak inne leki o zbliżonych mechanizmach farmakologicznych. Dużą rolę w terapii uzależnień od fentanylu mogą odgrywać agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (*glucagon-like peptide-1*; GLP-1R). Wskazuje się, iż mogą one osłabiać wzmacniające działanie niektórych leków uzależniających. Jednym z agonistów GLP-1R, badanych w przypadku lekozależności fentanylu na szczurach, była eksendyna-4.

Wykazano, iż po jej administracji zmniejszyło się samopodawanie oraz poszukiwanie fentanylu przez szczury [9]. Agonista receptorów GLP-1R oraz neuropeptydu-Y2 (NP.-Y2R) GEP44 w badaniach wstępnych nie wykazuje skutków ubocznych, takich jak nudności, w przeciwieństwie do eksendyny-4.

2.2. Karfentanyl – silniejszy analog fentanylu

Jest to lek weterynaryjny, o sile działania oszacowanej na 10 000 razy silniejszej niż morfina. Na rynku narkotykowym może być mieszany z heroiną, celem wzmocnienia jej działania farmakologicznego [10]. Karfentanyl (Wildnil) jest strukturalnym analogiem fentanylu, zalicza się go do rodziny piperydyn, jest estrem metylowym, trzeciorzędowym związkami aminowym i trzeciorzędowym karboksamidem. Największe powinowactwo wykazuje do receptorów μ , w mniejszym stopniu do δ oraz κ . Podobnie do swojego słabszego analogu, karfentanyl działa silnie przeciwbólowo, dając efekt uboczny w postaci uspokojenia. Nie nadaje się w żadnym przypadku do stosowania u ludzi, można go aplikować jedynie dużym zwierzętom. Jego miejsca wiązania, wspomniane receptory μ , rozmieszczone są w mózgu, rdzeniu kręgowym i innych tkankach, jednak jego główne działanie farmakologiczne skupia się na ośrodkowym układzie nerwowym. Ponadto efekt hamujący obserwuje się również w ośrodkach oddechowych i osłabianiu odruchu kaszlowego, a także w zmniejszeniu średnicy źrenic. Odruch źreniczny jest charakterystyczny dla leków takich jak morfina czy heroina. Poniżej przedstawiono wzór strukturalny karfentanylu (rys. 13).



Rysunek 13. Karfentanyl

Tabela 8. Charakterystyka karfentanylu

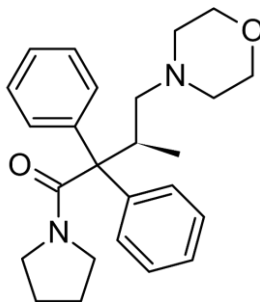
Carfentanilum	$C_{24}H_{30}N_2O_3$	394,5 g/mol	Lek weterynaryjny	Rozpuszczalny w wodzie 4,21 mg/L w 25°C
---------------	----------------------	-------------	-------------------	--

Źródło: opracowanie własne

Zidentyfikowano obecnie 12 ludzkich metabolitów karfentanylu [11]. Dominujące szlaki metaboliczne obejmowały N-dealkilację i monohydroksylację pierścienia piperydynowego. Zaobserwowane zostały dwa N-tlenkowe metabolity oraz jeden metabolit glukuronidu. Hydroliza estrów nie stanowiła najważniejszego szlaku metabolicznego. Dzięki enzymom CYP (cytochrom P450) układ mikrosomalny wątroby cechował się szybkim oczyszczaniem z metabolitów.

3. Dekstromoramid

Dekstromoramid (*dextromoramidum*) (rys. 14) u człowieka nie przewyższa znacząco działania morfiny, mimo iż w badaniach z udziałem zwierząt jego działanie było 15-30 razy silniejsze od morfiny. Był stosowany podskórnie w dawkach 5-10 mg. Jest to N-acylopirolidyna powstała w wyniku formalnej kondensacji pirolidyny z kwasem (3*S*)-3-metylo-4-(morfolino-4-ylo)-2,2-dwufenylobutanowym. Opioid ten strukturalnie jest podobny do metadonu, a jego działanie jest krótsze od morfiny. Obecnie nie jest stosowany.



Rysunek 14. Dekstromoramid

Tabela 9. Charakterystyka dekstromoramidu

Dekstromoramidum	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₂	392,5 g/mol	Przeciwbólowy	Średni czas półtrwania leku 215,3 +/-78,6 m
------------------	---	-------------	---------------	---

Źródło: opracowanie własne

3.1. Badania nad dekstromoramidem

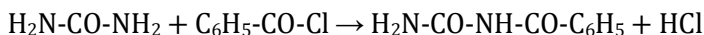
Wykazano, iż podawanie 20 mg dekstromoramidu co godzinę dawało w efekcie 4-7 razy większe stężenie od terapeutycznego (426-882 ng = ml) [12]. Stężenia terapeutyczne metadonu nie przyniosły efektów w zastąpieniu dekstromoramidem.

U przytomnych psów dekstromoramid powoduje ciężkie dyszenie [13]. Potencjalnej przyczyny tego poszukuje się w stymulacji przez ten lek ośrodka oddechowego lub ośrodkowych centrów termoregulacji. U kotów jednak takie zachowania nie występowały po 20 minutach od administracji leku [14]. Ponadto większość kotów była w stanie odczuwać ból pooperacyjny, co oznacza zbyt słabe działanie dekstromoramidem. Maksymalny czas trwania analgezji wyniósł w tym badaniu 130 minut.

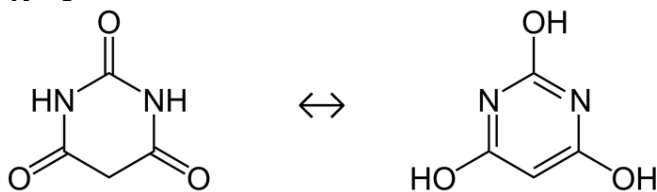
Lewomoramid jest lewoskrętnym izomerem cząsteczki moramidem. Nie wykazuje on istotnej aktywności farmakologicznej. Dobrą metodą rozdzielczą dekstromoramidem od lewomoramidem jest elektroforeza kapilarna [15]. Pozostawiając silniejszy i aktywny izomer można wzmocnić działanie leku.

4. Kwas barbiturowy i jego pochodne

Kwas barbiturowy, jest to ureid cykliczny tworzony przez mocznik. Diamid kwasu węglowego jest końcowym produktem przemian metabolicznych związków azotowych, ale jest też otrzymywany syntetycznie. Układ ten jest słabo zasadowy i z silnymi kwasami wytwarza sole. Acylowe pochodne mocznika są nazywane ureidami. Jednym ze sposobów ich otrzymania jest acylowanie mocznika chlorkami kwasowymi:



Kwas barbiturowy jest pochodną triketonową heksahydropirymidyny lub tautome-rycznie trihydroksylową pochodną pirymidyny. W izolowanej dawce nie ma on działania depresyjnego na OUN.



Rysunek 15. Kwas barbiturowy

Jeżeli przy piątym atomie węgla podstawione zostaną atomy wodoru przez układy węglowodorowe alifatyczne lub cykliczne, to powstaną znane substancje działające na OUN, używane niegdyś powszechnie w medycynie. Dzisiejsze standardy nie zalecają już stosowania tych leków ze względu na znaczącą toksyczność. Nie wyklucza się ich jednak z badań naukowych, których celem jest poszukiwanie nowszych, bezpieczniejszych, a zarazem skuteczniejszych układów.

Małe dawki barbituranów nasilają działanie kwasu γ -aminomasłowego (GABA). W wyniku aktywacji receptorów dla GABA następuje otwarcie kanału chlorowego. Jony chloru wnikają do wnętrza neuronu i następuje hiperpolaryzacja. W ten sposób komórka staje się mniej pobudliwa na bodźce. Barbiturany wiążą się również z miejscem pikrotoksynowym, które jest także związane z receptorami GABA. Im silniejsze dany lek posiada powinowactwo do tego miejsca, tym silniejszy daje efekt farmakologiczny. Zwiększanie dawki barbituranów daje w efekcie uogólnione działanie depresyjne na OUN.

Barbiturany o krótkim czasie działania są dobrze rozpuszczalne w tłuszczach. Dzięki temu mogą szybko przekraczać BBB. Oczyszczanie mózgu z tych substancji odbywa się poprzez ich redystrybucję do innych tkanek. Natomiast substancje działające długo ulegają metabolizowaniu w wątrobie poprzez utlenianie podstawnika przy piątym atomie węgla C_5 , w wyniku czego powstają silniej spolaryzowane pochodne słabo rozpuszczalne w tłuszczach.

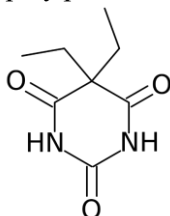
Barbiturany mogą wchłaniać się z kilku miejsc: tkanki mięśniowej (jeśli podane są domięśniowo – *intra-muscular*, i.m.), żołądka, jelita cienkiego lub odbytnicy. Przechodzą przez łożysko a ich stężenie we krwi płodu jest podobne do stężenia we krwi u matki. Przeciwwskazaniem jest stosowanie barbituranów u pacjentek w ciąży.

Główną drogą wydalania zarówno barbituranów, jak i ich metabolitów jest filtracja nerkowa. Wobec tego, przy niewydolności nerek nie można stosować barbituranów. Skutki uboczne mogą w takim przypadku obejmować zarówno upośledzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego, jak i układu krążenia.

Pomimo iż barbiturany zostały wyparte przez benzodiazepiny jako leki uspokajające i nasenne, to w niektórych przypadkach mogą nadal się sprawdzić, szczególnie ze względu na szybki początek działania farmakologicznego. Problemem jest jednak wysokie ryzyko rozwoju lekozależności i częste wchodzenie w interakcje z innymi lekami powodowane indukcją enzymów mikrosomalnych.

4.1. Kwas 5,5-dietylobarbiturowy

Kwas 5,5-dietylobarbiturowy (rys. 16) szerzej znany jest jako barbital (*barbitalum*; *weronal*). Cechuje się długim okresem półtrwania eliminacji, a główne zastosowanie znajduje jako środek nasenny. Ujemny logarytm stałej jonizacji barbitalu wynosi $pK_a = 7,91$, wobec tego nie jest to tak mocny kwas, jak przykładowo kwas salicyłowy. Fenobarbital również cechuje się większym stopniem kwasowości od barbitalu ($pK_a = 7,41$), jednak różnica jest niewielka. Biologiczny okres półtrwania $t_{0,5}$ barbitalu wynosi 4,8 h. Wydaje się to stosunkowo dużo w porównaniu z heksobarbitem ($t_{0,5} = 0,32$ h), natomiast dosyć krótko przy pentobarbitalu ($t_{0,5} = 42$ h).



Rysunek 16. Barbital

Tabela 10. Charakterystyka barbitalu

Barbitalum	$C_8H_{12}N_2O_3$	184,19 g/mol	Receptory $GABA_A$ posiadają osobne miejsce allosteryczne dla działania barbituranów – przedłużają drożność kanałów chlorkowych	Długodziałający barbituran, spowalnia większość ustrojowych procesów metabolicznych; nasenny, wywołuje lekozależność
------------	-------------------	--------------	---	--

Źródło: opracowanie własne

Badania z udziałem królików wskazują, iż sól sodowa barbitalu (*barbitalum natrium*) może działać jako inhibitor kinazy kreatynowej mięśni (*creatine kinase*, CK; ATP: *creatine N-phosphotransferase*), która bierze udział w homeostazie mięśni. Enzym ten katalizuje odwracalne formowania ATP z kreatyny i ADP. U ssaków wykryto do tej pory cztery izoenzymy CK, które odgrywają zasadniczą rolę w diagnostyce klinicznej [16]. W surowicy krwi poziom CK jest zazwyczaj podwyższony w wielu schorzeniach, takich jak choroba Alzheimera [17] lub stenoza [18]. Poza tym, podwyższenie poziomu CK może być spowodowane przyjmowaniem leków neuroleptycznych [19] oraz odstawieniem statyn [20]. Barbital stopniowo hamuje CK wraz ze zwiększaniem się stężenia [21], wpływając tym samym na dostarczanie energii do mięśni. Przy zmniejszaniu się stężenia leku CK odzyskuje swoją aktywność. Jest więc to inhibicja odwracalna i mięśniowa gospodarka energetyczna odzyskuje z powrotem swoją homeostazę. Poza tym barbital hamuje dwa rodzaje ludzkiego cytochromu P450: CYP2C19 i CYP2C9, podobnie jak inne barbiturany [22].

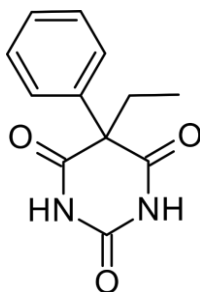
4.2. Kwas 5-etylo-5-fenylobarbiturowy

Fenobarbital (rys. 17), czyli kwas 5-etylo-5-fenylobarbiturowy (*acidum phenylethylbarbituricum*; *luminalum*), wykazuje działanie długotrwałe, powodując sen trwa-

jący zazwyczaj od 6 do 7 godzin. Ponadto może kumulować się i w efekcie tego wywołać okres ponarkotyczny. Główny kierunek działania, oprócz nasennego, obejmuje również właściwości przeciwdrgawkowe. Okres eliminacji wynosi od 24 do 140 godzin, zaś średnia dawka może wynosić od 60 do 300 mg.

Mechanizm farmakologiczny fenobarbitalu polega na wiązaniu się cząsteczki leku z receptorem GABA_A i aktywowaniu go, co przypomina działanie kwasu gamma-aminomasłowego. Po utworzeniu i aktywacji kompleksu fenobarbital-receptor-jonofor następuje zwiększenie częstotliwości otwierania się kanałów chlorkowych, hiperpolaryzacja błony komórkowej oraz hamowanie synaps, co skutkuje zmniejszeniem pobudliwości komórki nerwowej. Fenobarbital dodatkowo hamuje depolaryzację błony zainicjowaną glutaminianem.

Kolejną kwestią wartą poruszenia w kontekście farmakologicznego mechanizmu działania fenobarbitalu jest to, iż zalicza się on do induktorów cytochromu P450 w wątrobie. Należy mieć wobec tego świadomość interakcji, które może powodować wraz z innymi lekami. Na przykład pacjentka z padaczką podczas farmakoterapii barbitalem, która przyjmuje leki antykoncepcyjne, może mimo to zajść w ciążę. Indukcja cytochromu P450 przyspiesza metabolizm estrogenów i progestyn. Osłabiona jest skuteczność doustnych tabletek antykoncepcyjnych, dlatego należy taką pacjentkę poinformować o ryzyku [23].



Rysunek 17. Fenylobarbital

Tabela 11. Charakterystyka fenylobarbitalu

Luminalum	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	232,23 g/mol	Aktywacja receptorów GABA _A i zmniejszenie pobudliwości neuronów	Lek nasenny, uspokajający i przeciwpadaczkowy; może mieć działanie przeciwpyszotyczne. Do przerwania wielkich napadów padaczkowych – wstrzyknięcia domięśniowe postaci rozpuszczalnej w wodzie soli sodowej (<i>luminalum natrium</i>)
-----------	---	--------------	---	--

Źródło: opracowanie własne

Fenobarbital, oprócz anestezji i hamowania ognisk padaczkowych, stosowano w leczeniu rodzinnej hiperbilirubinemiai przebiegającej ze zmniejszeniem aktywności glukuronylotransferazy bilirubiny (60 mg 3 razy dziennie).

Istotną wadą fenobarbitalu jest jego wysoki potencjał uzależniający, podobnie jak przy innych pochodnych kwasu barbiturowego. Przez to stopniowo coraz bardziej traci swoją użyteczność kliniczną na rzecz leków powodujących w mniejszym stopniu

lekozależność. Zespół odstawienny zaczyna objawiać się po 7-8 dniach od przerwania podawania leku [24]. Manifestuje się w postaci takich objawów jak: drżenie, bezsenność, lęki, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, skurcze, wymioty) i ortostatyczny spadek ciśnienia.

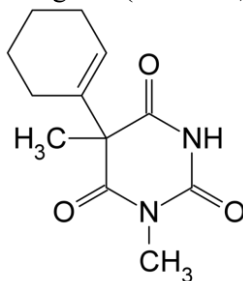
Inne skutki uboczne obejmują zaburzenia koordynacji i równowagi. Szczególnie narażeni są na nie pacjenci geriatryczni, dlatego zaleca się stosowanie u nich innych, nowszych preparatów [25], na przykład lamotryginy lub lewetyracetamu. Objawy takie jak: bóle kości i stawów, mięśni, drażliwość, utrata apetytu lub, w rzadkich przypadkach, uszkodzenia wątroby są powiązane z długotrwałym przyjmowaniem leku [26].

Ostatnio badania naukowe wskazują na skuteczność stosowania fenobarbitalu w leczeniu zespołu odstawiennego od alkoholu [27]. Dane kliniczne ukazują poprawę takich parametrów, jak zmniejszenie się częstości użycia przymusu bezpośredniego w terapii czy krótszy czas pobytu pacjenta w klinice. Leczenie ciężkiego zespołu abstynencyjnego fenobarbitem uzyskało bardzo dobre wyniki, podobnie do terapii bazującej na benzodiazepinach. Ponadto leczenie zespołu odstawiennego benzodiazepinami wiąże się z istotnymi powikłaniami, takimi jak pobudzenie i depresja oddechowa. Fenobarbital stanowi pod tym względem skuteczną alternatywę dla protokołu benzodiazepinowego [28].

4.3. Kwas 5-(1-cykloheksenylo)-1,5-dimetylobarbiturowy

Heksobarbital (*hexobarbitalum*; *narcosanum*), czyli kwas 5-(1-cykloheksenylo)-1,5-dimetylobarbiturowy (*acidum cyclohexenyldimethylbarbituricum*) wykazuje działanie nasenne, natomiast w większych dawkach może wywołać sen narkotyczny. Ta pochodna kwasu barbiturowego posiada jako podstawniki (grupy): w pozycji N-1 metylowy oraz w pozycji C-5 metylowy i cykloheks-1-enylowy (rys. 18). Lek ten ma szybki początek działania (efekt następuje po kilkunastu minutach) i krótki czas trwania, z reguły od 2 do 3 godzin. Do krótkiego znieczulenia ogólnego stosowano kiedyś sól sodową heksobarbitalu (*narcosanum natrium*). Głównym problemem w stosowaniu tego leku w medycynie jest trudna do kontrolowania głębokość znieczulenia, przez co nie zaleca się już jego stosowania jako środka do znieczulenia. Lepszą alternatywę stanowi thiopental.

Mechanizm farmakologiczny heksobarbitalu polega na wiązaniu się leku w miejscu wiązania połączonym z jonoporem chlorkowym na receptorze GABA_A, co powoduje wydłużenie czasu otwarcia jonoporu chlorkowego. Następstwem tego jest przedłużenie potencjału hamującego GABA na wzgórze (*thalamus*).



Rysunek 18. Heksobarbital

Tabela 12. Charakterystyka heksobarbitalu

Narcosanum	$C_{12}H_{16}N_2O_2$	236,27 g/mol	Zwiększa aktywność układu GABA-ergicznego przez działanie na receptory GABA _A	Lek nasenny i uspokajający; podawanie dożylnie dużej dawki skutkuje natychmiastową utratą przytomności
------------	----------------------	--------------	--	--

Źródło: opracowanie własne

Przedawkowanie heksobarbitalu skutkuje wyraźnymi zaburzeniami koordynacji, spowolnieniem, płytkim oddechem, śpiączką i, w ciężkich przypadkach, śmiercią.

Heksobarbital znalazł szerokie zastosowanie w badaniach nad zespołem stresu pourazowego (*post-traumatic stress disorder*; PTSD). Wykazano, iż test snu z heksobarbitem (*hexobarbital sleep test*; HST) pomaga przewidzieć, u których szczurów chlorowcowany glukokortykoid (acetonid triamcynolonu) wywoła efekt uboczny w postaci podwyższonego lęku [29]. Podczas trwania HST, zwierzęta zostały podzielone na grupy osobników szybko-metabolizujących i wolno-metabolizujących, czyli o różnej intensywności oksydacji mikrosomalnej, co przekładało się na reakcje na glukokortykoid. Rozwój objawów PTSD, szczególnie lęku, poprzedza długotrwała ekspozycja na wysokie poziomy glukokortykoidów [30], wywołana stresem, co w ostateczności powoduje wyczerpanie i dystrofię nadnerczy; wobec tego poziom glukokortykoidów spada [31]. HST pozwala przewidzieć podatność lub odporność poszczególnych szczurów na symptomy PTSD [32].

5. Pochodne układu 1H-1,4-benzodiazepiny

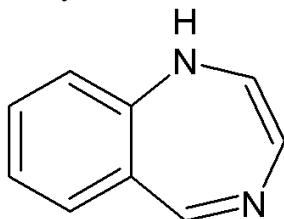
Pochodne 1,4-benzodiazepiny (rys. 19) znalazły największe zastosowanie jako środki anksjolityczne (przeciwłękowe). Podobnie jak barbiturany, leki te współdziałają z receptorami GABA_A, dokładniej z kompleksem GABA-benzodiazepinowo-chlorowym (GABA-BZD-Cl). Receptor BZD jest miejscem allosterycznym na receptorze, które wiąże benzodiazepiny (BZD). Aktywacja receptora BZD skutkuje zwiększonym napływem anionów Cl⁻ do wnętrza komórki nerwowej, co powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej i znaczne podwyższenie progu pobudliwości. Osłabione jest wtedy działanie neuroprzekaźnika. BZD nasilają wiązanie GABA z receptorem, przez co zwiększa się jego działanie biologiczne.

Wyróżnia się dwa typy receptorów benzodiazepinowych: BZD-1 i BZD-2, które stanowią część kompleksu GABA-BZD-Cl. Kompleks ten jest tworzony przez podjednostki klasyfikowane do następujących grup: α , β , γ , δ oraz ρ , z czego większość receptorów GABA_A posiada podjednostki α_1 , β_2 i γ_2 – jest to układ BZD-1 (ω_1). BZD-2 (ω_2) posiada nieco inną kombinację: α_2 , β_3 i γ_2 . Szczególną rolę posiadają podjednostki α i β . Te pierwsze warunkują wiązanie BZD, natomiast wiązanie GABA zależy głównie od tych drugich. Istnieje również trzeci typ receptorów, mianowicie BZD-3 (ω_3), posiadający podjednostkę α_3 , który jest zlokalizowany w tkankach obwodowych.

Istotna różnica między BZD a barbituranami jest taka, iż barbiturany otwierają kanał chlorowy niezależnie od receptorów GABA, także w przypadku jego całkowitego wysycenia. W procesie tym nie pośredniczy więc GABA.

Powinowactwo agonistów receptorów BZD jest zróżnicowane. Określa ono siłę działania danej substancji i można je scharakteryzować jako wartość stałej dysocjacji K_d – im jest ona większa, tym silniejsze działanie farmakologiczne.

Heterobicykliczny układ 1H-1,4-benzodiazepiny jest podstawą rodziny BZD. Powstaje w wyniku fuzji pierścienia benzenowego i pierścienia diazepinowego. Diazepina jest to układ heterocykliczny, zawierający dwa atomy azotu, pięć atomów węgla. Poniższa rycina ukazuje ten system.



Rysunek 19. Układ 1H-1,4-benzodiazepiny

5.1. Diazepam

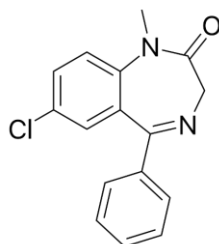
Diazepam (rys. 20), czyli 7-chloro-2,3-dihydro-5-fenyl-1-metylo-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (*relanium*) jest środkiem stosowanym głównie w leczeniu zaburzeń lękowych, padaczki, egzogennych psychotycznych napadów pobudzenia i terapii zespołów abstynencyjnych alkoholowych. Lek ten nasila hamujące działanie GABA poprzez wiązanie się z receptorami GABA w podwzgórzu oraz układzie limbicznym, według mechanizmu opisanego powyżej. Podawać go można doustnie, aby usunąć objawy lękowe i zwiotczyć mięśnie. Dożylnie podanie jest zalecane raczej w stanach ostrego pobudzenia lub jako środek wstępny do znieczulenia.

Po podaniu doustnym lek jest szybko i w całości wchłaniany z przewodu pokarmowego; > 90% środka ulega wchłonięciu. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi 1-1,5 godziny w zakresie 0,25 do 2,5 godziny. Może być to jednak opóźnione przy posiłku umiarkowanie tłustym. Wydłuża się wtedy również średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku. Okres biologicznego półtrwania wynosi 35-50 godzin.

Posiada wysoki stopień wiązania się z białkami osocza (98-99%), szczególnie z albuminą i α 1-kwaśną glikoproteiną. Dobrze rozpuszcza się w tłuszczach i jest rozprowadzany po różnych tkankach i złogach tłuszczu, dobrze przenika przez BBB.

Diazepam ulega N-demetylacji do N-demetylodiazepamu dzięki aktywności CYP3A4 i 2C19 oraz jest hydroksylowany do temazepamu (3-hydroksy-diazepam) przez CYP3A4. Następnie N-demetylodiazepam i temazepam, które są aktywnymi metabolitami, są przekształcane do oksazepamu. Temazepam i oksazepam są eliminowane poprzez koniugację z kwasem glukuronowym dzięki glukuronidacji. Utlenianie diazepam jest katalizowane przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Za powstawanie desmetylo-diazepamu odpowiedzialne są głównie CYP2C19 oraz CYP3A, natomiast oksazepam i temazepam powstaje przez CYP3A.

Polimorfizmy w obrębie CYP2C19 powodują, iż niektóre formy metabolizują diazepam bardziej intensywnie, a inne mniej intensywnie.



Rysunek 20. Diazepam

Tabela 13. Charakterystyka diazepam

Relanium	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O	284,74 g/mol	Zwiększa hamujący potencjał GABA; nie jest selektywny względem określonego wariantu strukturalnego receptorów BZD	Może służyć jako dodatek do terapii neuroleptykami, przy której następuje wzmożone napięcie mięśniowe; bywa stosowany też w np. w kardiologii
----------	--	--------------	---	---

Źródło: opracowanie własne

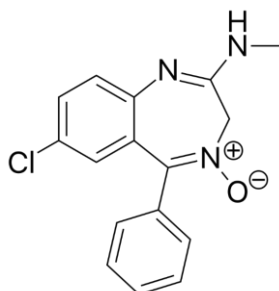
Aerozol do nosa oparty na diazepamie (*valtoco*) może być stosowany w terapii pacjentów z ostrymi, powtarzającymi się napadami padaczkowymi. Jest to szybka i nieinwazyjna metoda dawkowania leku, a biodostępność substancji czynnej jest porównywalna z podaniem doodbytniczym diazepam [33]. Preparat ten, zgodnie z wynikami dotychczasowych badań, jest bezpieczny i nie wywołuje zaburzeń zmysłu powonienia przy dawkach terapeutycznych [34]. Dożylnie podanie diazepam daje dobre efekty w trakcie napadów padaczkowych, jednak badania wskazują, iż skuteczniejszy jest w tym, midazolam [35].

5.2. Chlorodiazepoksyd

Chlorodiazepoksyd (*elenium*), czyli chlorowodorek 4-N-tlenku 7-chloro-5-fenyl-2-metyloamino-3H-1,4-benzodiazepiny (rys. 21) jest długo działającą pochodną benzodiazepiny wywołującą efekty farmakologiczne: przeciwlękowy, uspokajający i nasenny. Można go stosować do leczenia ostrych objawów uzależnienia alkoholowego lub hamowania lęku przedoperacyjnego. Jest to pierwsza wprowadzona do lecznictwa pochodna benzodiazepiny.

Najwyższe stężenie we krwi osiąga po 8 godzinach przy wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Wydalany jest z moczem w 90% pod postacią metabolitów, laktamu i pochodnej zdemetylowanej. Są one aktywne farmakologicznie.

Chlorodiazepoksyd działa w mózgowiu głównie na struktury podkorowe, szczególnie na układ limbiczny, twór siatkowaty i wzgórzomózgowie. Poprzez interakcje z tymi obszarami zmniejsza się napięcie mięśni poprzecznie-prążkowanych, napięcie emocjonalne i lęk. Mogą pojawić się: senność, zawroty i bóle głowy. Ponadto, podobnie jak u innych pochodnych benzodwiazepiny, może się rozwinąć zespół zależności lekowej, przeto pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą podczas terapii.



Rysunek 21. Chlorodiazepoksyd

Tabela 14. Charakterystyka chlorodiazepoksydu

Elenium	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O	299,75 g/mol	Mechanizm działania podobny jak u innych pochodnych benzodiazepiny: wiąże się z miejscem allosterycznym na rGABA _A – hiperpolaryzacja błony komórkowej	Zwiotcza mięśnie prądkowane, uspokaja, działa anksjolitycznie; u zwierząt obserwowano zniesienie agresji – posiada potencjalne zastosowanie w stanach pobudzenia psychoruchowego z agresją
---------	--	--------------	---	--

Źródło: opracowanie własne

Chlorodiazepoksyd jest najczęściej przyjmowanym lekiem benzodiazepinowym w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Dane wskazują, iż może go przyjmować około 18% pacjentów z tym rozpoznaniem mieszkających na terenie Indii i będących w stanie remisji choroby [36]. Podobne dane dotyczące populacji polskiej nie zostały jeszcze ujawnione. Szerokie użycie tego leku może być spowodowane tym, iż jest to stosunkowo bezpieczny i skuteczny specyfik. Może być łączony z neuroleptykami, stabilizatorami nastroju, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) [37, 38].

6. Pochodne układu fenotiazyny

Pochodne fenotiazynowe cechują się charakterystyczną budową chemiczną. Posiadają dwa pierścienie benzenowe połączone atomem siarki i azotu. Tego typu budowa trójpierścieniowa stanowi o ich dobrej rozpuszczalności w tłuszczach. Wobec tego, leki z tej grupy mają również wysokie powinowactwo do tkanek bogatych w tłuszczowce. Podstawniki znajdują się przy węglu drugim lub azocie pierścienia fenotiazynowego. To, jakie ugrupowanie chemiczne jest zlokalizowane przy tym azocie, decyduje o charakterze pochodnej, a wyróżnia się: piperydynowe, piperazynowe i alifatyczne. Natomiast przyłączenie przy drugim atomie węgla grupy metoksyłowej (-OCH₂) lub merkaptometylowej (-SCH₂) zwiększa działanie psychodepresyjne leku. Szczególnie istotny jest ten efekt przy pochodnych alifatycznych, takich jak na przykład, chloropromazyna. Najmniej psychodepresyjnie i najsilniej neuroleptycznie działają pochodne piperazynowe. Z pochodnych piperydynowych jedynym środkiem

mającym zastosowanie lecznicze jest tiorydazyna, która ma słabsze działanie depresyjne niż pochodne alifatyczne i jest mniej toksyczna.

Leki z układem fenotiazynowym podawać można zarówno w formie doustnej, jak i podskórnej i domięśniowej. Metabolizowane są głównie drogą wątrobową. Najważniejsze przemiany metaboliczne, którym ulegają pochodne fenotiazyny to: hydroksylacja przy węglu 3 i 7 pierścienia fenotiazynowego oraz utlenianie atomu siarki tego pierścienia, wytwarzanie się sulfotlenków związków fenotiazynowych i demetylacja łańcucha bocznego. Produkty hydroksylacji, po połączeniu się z kwasem glukuronowym, ulegają wydaleniowi przez nerki.

Mechanizm farmakodynamiczny, który powoduje działanie uspokajające i neuroleptyczne pochodnych fenotiazyny polega na blokowaniu receptorów adrenergicznych i dopaminergicznych w układach podkorowych mózgowia. Receptory te są zlokalizowane Głównie w pniu mózgu (układ siatkowaty), podwzgórzu i strukturach układu limbicznego. Nie powodują one hamowania czynności bioelektrycznej mózgu. Hamujące działanie względem receptorów dopaminergicznych, należących do jąder podstawy, skutkuje występowaniem zaburzeń pozapiramidowych. Dodatkowo występuje również hamowanie synaps obwodowych adrenergicznych i cholinergicznych, które trzeba wziąć pod uwagę, jeśli pacjent przyjmuje inne leki, aby uniknąć interakcji lekowej.

Tabela 15. Pochodne alifatyczne

Chloropromazyna	$C_{17}H_{19}ClN_2S$	318,9 g/mol	Zastosowanie w zespołach psychotycznych z urojeniami, podnieceniem; w stanach maniakalnych
Promazyna	$C_{17}H_{20}N_2S$	284,4 g/mol	Działanie podobne do chloropromazyny, jednak słabsze; lek jest też mniej toksyczny
Lewomepromazyna	$C_{19}H_{24}N_2OS$	328,5 g/mol	Działa silniej i szybciej od chloropromazyny; daje efekty: przeciwpsychotyczny, uspokajający, przeciwwymiotny i przeciwdrgawkowy

Źródło: opracowanie własne

Pochodne fenotiazyny są szczególnie cenione za ich właściwości psychodepresyjne. Zwłaszcza mogą być przydatne w przypadku stanów zwiększonej agresji lub podniecenia psychoruchowego w przebiegu manii psychotycznej i epizodów psychotycznych. Ważne jest to, że nie powodują one zaburzenia podstawowych czynności intelektualnych i stanu czuwania, tak jak w przypadku barbituranów.

Należy zaznaczyć, iż w przypadku psychofarmakoterapii lekami fenotiazynowymi nie wolno spożywać alkoholu etylowego. Potęgują one bowiem jego działanie, podobnie jak w przypadku leków nasennych czy przeciwbólowych.

Tabela 16. Tiorydazyna – pochodna piperidynowa

Tiorydazyna	$C_{21}H_{26}N_2S_2$	370,6 g/mol	Środek skuteczny w psychozach i zaburzeniach nerwicowych
-------------	----------------------	-------------	--

Źródło: opracowanie własne

Najważniejszymi przeciwwskazaniami do stosowania fenotiazyn są głównie schorzenia wątroby, hipotensja i stany depresyjne (łączenie fenotiazyn z lekami przeciwdepresyjnymi może powodować objawy zatrucia), granulocytopenia oraz uczulenie na fenotiazyny. Nie wolno podawać tej grupy również pacjentom stosującym leki działające depresyjnie na OUN.

Tabela 17. Pochodne piperazynowe

Perfenazyna	$C_{21}H_{26}ClN_3OS$	404,0 g/mol	Działanie przeciwpsychotyczne i przeciwwymiotne; stosowana w schizofrenii, nerwicach oraz stanach napięciowych, nudnościach i wymiotach
Prochlorperazyna	$C_{20}H_{24}ClN_3S$	373,9 g/mol	Działanie psychodepresyjne, przeciwpsychotyczne i przeciwwymiotne, silniejsze od chloropromazyny

Źródło: opracowanie własne

U pacjentów nadużywających substancji psychoaktywnych problematyczne jest leczenie opioidami pooperacyjnych zespołów bólowych. Wyniki badań naukowych wskazują, że dodanie do morfiny chloropromazyny może zwiększyć skuteczność i satysfakcję pacjentów z leczenia bólu bardziej niż samo zwiększenie dawki morfiny [39].

7. Wnioski

- Leki zawierające układy heterocykliczne posiadają zróżnicowane właściwości neurofarmakologiczne i są szeroko stosowane w terapii zespołów bólowych, uzależnieniach i innych chorobach psychicznych.
- Następujące substancje mogą mieć działanie narkotyczne: fentanyl i karfentanyl, dekstromoramid, pochodne kwasu barbiturowego oraz pochodne układu 1H-1,4-benzodiazepiny.
- Pochodne układu fenotiazyny cechują się działaniem neuroleptycznym; pierwszym lekiem wprowadzonym do lecznictwa psychiatrycznego była chloropromazyna.
- Leki wychodzące z użytku mogą być podstawą do poszukiwania nowych środków, bardziej selektywnych, o mniejszych skutkach ubocznych i nietoksycznych metabolitach.
- Rozwiązaniem dla oddziaływań farmakokinetycznych z tkankami innymi niż docelowa może być, na przykład, koniugacja leku z polimerami dendrymerowymi (dendrymery poliamidoaminowe, PAMAM) – o ile sam polimer nie wykazuje właściwości cytotoksycznych w podanej dawce.

Podziękowania

Chciałbym bardzo podziękować Profesorowi Sławomirowi Czachowskiemu za przegląd pracy, cenne uwagi na jej temat oraz okazywane wsparcie.

Literatura

1. Dobrogowski J., Zajączkowska R., Woron J. i wsp., *Opioidowe leki przeciwbólowe*, [w:] Wordliczek J., Dobrogowski J. (red. nauk.), *Leczenie bólu*, PZWL, Warszawa 2020.
2. Ng K., Parsons J., Cyna A.M., Middleton P., *Spinal versus epidural anaesthesia caesarean section*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2, 2004, CD003765.
3. Hermans H., *Mechanisms of nociception in neuropathic pain*, University of Amsterdam, Amsterdam 2020.
4. Modir H., Yazdi B., Piri M., Almasi-Hashiani A., *An investigation of the effects dexmedetomidine and fentanyl as an adjuvant to ropivacaine on pain scores and hemodynamic changes following laparoscopic cholecystectomy*, Medical Gas Research, 11(3), 2021, s. 88-93.
5. Toner C.C., Broomhead C.J., Littlejohn I.H. i wsp., *Prediction of Postoperative Nausea and Vomiting Using a Logistic Regression model*, BJA, 76(3), 1996, s. 347-351.
6. Watcha M.F., White P.F., *Postoperative Nausea and Vomiting. Its Etiology, Treatment and Prevention*, 77(1), 1992, s. 162-184.
7. Godambe S.A., Eliot V., Matheny D., Pershad J., *Comparison of pro-pofol/fentanyl versus ketamine/midazolam for brief orthopedic procedural sedation in a pediatric emergency department*, Pediatrics, 112, 2003, s. 116-123.
8. Gürcan H.S., Ulgey A., Gergin O.O. i wsp., *Investigation of the effects of propofol/ketamine versus propofol/fentanyl on nausea-vomiting administered for sedation in children undergoing magnetic resonance imaging: A prospective randomized double-blinded study*, Turk J Med Sci, 51(4), 2021, s. 2120-2126, doi: 10.3906/sag-2009-98.
9. Zhang Y., Rahematpura S., Ragnini K.H. i wsp., *A Novel Dual Agonist of Glucagon-like Peptide-1 Receptors and Neuropeptide Y2 Receptors Attenuates Fentanyl Taking and Seeking in Male Rats*, Neuropharmacology, 192, 2021, doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108599.
10. Wojnar M. (red.), *Standardy postępowania wobec osób używających nowych substancji psychoaktywnych (NSP). Poradnik dla pracowników medycznych*, Ministerstwo Zdrowia oraz Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii, Warszawa 2018.
11. Feasel M.G., Wohlfarth A., Nilles J.M. i wsp., *Metabolism of carfentanil, an ultra-potent opioid, in human liver microsomes and human hepatocytes by high-resolution mass spectrometry*, AAPS J, 18(3), 2016, s. 1489-1499.
12. Djezzar S., Dugarin J., Dally S., *Zolpidem and dextromoramide abuse with increased metabolism*, The American Journal on Addictions, 15(5), 2007, s. 405-406.
13. Woiwode H., *Vergleichende experimentelle und klinische Prüfung von Prothipendyl, Itridal, Chlorprothixen und Dextromoramid beim Hund und bei der Katze*, Inaugural-Dissertation, München 1962.
14. Bley C.R., Neiger-Aeschbacher G., Busato A., Schatzmann U., *Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain*, Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 31, 2004, s. 175-182.
15. Denk O.M., Watson D.G., Skellern G.G., *Chiral analysis of methylphenidate and dextromoramide by capillary electrophoresis*, Journal of Chromatography, 761(1), 2001, s. 61-68.
16. Sobel B.E., *Applications and limitations of estimation of infarct size from serial changes in plasma creatine phosphokinase activity*, Acta Med Scand Suppl, 587, 1976, s. 151-167.
17. Berezov T.T., Kozirev K.M., *469 serum creatine kinase BB-isozyme in Alzheimer's disease diagnosis*, International Journal of Psychophysiology, 30, 1998, s. 181.
18. Almeda F.Q., Calvin J.E., Parrillo J.E. i wsp., *Prevalence of angiographically significant stenosis in patients with chest pain and an elevated troponin I level and normal creatine*

- kinase and creatine kinase-MB levels*, American Journal of Cardiology, 87(11), 2001, s. 1286-1289.
19. Reznik I., Spivak B., Kotler M. i wsp., *Antipsychotic agents and serum creatine kinase levels*, European Neuropsychopharmacology, 12, 2002, s. 304.
 20. Chérin P., Teixeira A., Chantalat-Auger C., Pelletier S., *P440 aetiology of persistently elevated creatine kinase levels following discontinuation of Statin drugs*, European Journal of Internal Medicine, 14, 2003, s. S155.
 21. Shi F., Zhao T.-J., He H.W. i wsp., *Sodium barbital is a slow reversible inactivator of rabbit-muscle creatine kinase*, Biochemistry and Cell Biology, 84, 2006, s. 142-147.
 22. Suzuki H., Kneller M.B., Rock D.A. i wsp., *Active-site characteristics of CYP2C19 and CYP2C9 probed with hydantoin and barbiturate inhibitors*, Archives of Biochemistry and Biophysics, 429, 2004, s. 1-15.
 23. Lewis C.B., Adams N., *Phenobarbital*, [w:] StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30335310.
 24. Rzewuska M., *Leki anksjolityczne i terapia zaburzeń lękowych*, [w:] Kostowski W., Pużyński S. (red.), *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*, PZWL, Warszawa 1996.
 25. Anderson G.D., Hakimian S., *Pharmacokinetic Factors to Consider in the Selection of Antiseizure Drugs for Older Patients with Epilepsy*, Drugs Aging, 35, 2018, s. 687-698.
 26. Suddock J.T., Cain M.D., *Barbiturate Toxicity*, [w:] StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29763050.
 27. Bosch N.A., Crable E.L., Ackerbauer K.A. i wsp., *Implementation of a Phenobarbital-based Pathway for Severe Alcohol Withdrawal. A Mixed-Methods study*, Annals of the American Thoracic Society, w druku, 18(10), 2021, s. 1708-1716, doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-121OC.
 28. Tidwell W.P., Thomas T.L., Pouliot J.D. i wsp., *Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome. Phenobarbital vs CIWA-Ar Protocol*, American Journal of Critical Care, 27, 2018, s. 454-460.
 29. Tseilikman O.B., Kozochkin D.A., Manukhina E.B. i wsp., *Predicting anxiety responses to halogenated glucocorticoid drugs using the hexobarbital sleep time test*, Stress, 19(4), 2016, s. 390-394.
 30. McEwen B.S., *Neurobiological and Systematic Effects of Chronic Stress*, Chronic Stress, 2017, s. 1.
 31. Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Tseilikman O.B. i wsp., *Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by posttraumatic stress disorder in rats*, Journal of Applied Physiology, 125(3), 2018, s. 931-937.
 32. Komelkova M., Manukhina E., Downey H.F. i wsp., *Hexobarbital Sleep Test for Predicting the Susceptibility or Resistance to Experimental Posttraumatic Stress Disorder*, International Journal of Molecular Sciences, 21(16), 2020, s. 5900.
 33. Hogan R.E., Gidal B.E., Koplowitz B. i wsp., *Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers*, Epilepsia, 61(3), 2020, s. 455-464.
 34. Miller I., Wheless J.W., Hogan R.E. i wsp., *Consistent safety and tolerability of Valtoco (diazepam nasal spray) in relationship to usage frequency in patients with seizure clusters: Interim results from a phase 3, long term, open-label repeat-dose safety study*, Epilepsia Open, 6(3), 2021, s. 504-512.
 35. Kazmi A., Abbas G., Khurshid A., *A comparison of intravenous midazolam and diazepam in management of status epilepticus in children*, Journal of Pakistan Medical Association, 71(2B), 2021, s. 640-644.

36. Grover S., Avasthi A., Chakravarty R. i wsp., *Prescription patterns in clinically stable patients with bipolar disorder. Findings from the bipolar disorder course and outcome from India (BiD-CoIN) study*, Asian Journal of Psychiatry, 57, 2021, s. 102549.
37. Zhao Y., Bijlsma E.Y., Verdouw P.M. i wsp., *The contribution of contextual fear in the anxiolytic effect of chlorodiazepoxide in the fear-potentiated startle test*, Behavioural Brain Research, 353, 2018, s. 57-61.
38. Ahwazi H.H., Abdijadid S., *Chlorodiazepoxide*, [w:] StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 Nov 22.
39. Imani F., Rahimzadeh P., Faiz S.H.R., *Comparison of the efficacy of adding clonidine, chlorpromazine, promethazine, and midazolam to morphine pumps in postoperative pain control of addicted patients*, Anesthesiology and Pain Medicine, 1, 2011, s. 10-14.

Syntetyczne leki organiczne zawierające układy heterocykliczne wpływające na czynność układu nerwowego ośrodkowego i obwodowego

Streszczenie

Celem przedstawionej pracy jest usystematyzowanie wybranych wiadomości z zakresu chemii leków organicznych, które wpływają na układ nerwowy. Omówiono podstawowe wiadomości z zakresu chemii organicznej. Wskazane zostały układy chemiczne pięcioczłonowe z jednym heteroatomem, sześcioczłonowe z jednym heteroatomem oraz sześcioczłonowe z dwoma lub więcej heteroatomami. Drugi podrozdział został poświęcony omówieniu fentanylu, który jest silnym przeciwbólowym środkiem opioidowym. Jest to pochodna piperydiny, która może być stosowana na przykład w pooperacyjnej kontroli bólu. Silniejszym analogiem fentanylu jest karfentanyl, który daje około 10 000 razy mocniejszy efekt farmakologiczny od morfiny. Następnie wskazano na inny opioidowy środek przeciwbólowy, dekstromoramid, który jest N-acylopirolidyną. Dalej omówiony został kwas barbiturowy i jego pochodne. Barbiturany nasilają działanie kwasu gamma-aminomasłowego i cechują się szybkim czasem działania farmakologicznego, jednak jest to grupa leków o wysokiej toksyczności. Opisano środki: kwas 5,5-dietylobarbiturowy, kwas 5-etylo-5-fenylobarbiturowy oraz kwas 5-(1-cykloheksenyl)-1,5-dimetylobarbiturowy. Kolejną grupą środków leczniczych, które zostały wskazane w rozdziale są pochodne układu 1H-1,4-benzodiazepiny, z których wybrano diazepam i chlorodiazepoksyd. Jako ostatnie farmaceutyki opisano pochodne fenotiazyny. Jest to grupa leków mających właściwości neuroleptyczne i uspokajające.

Słowa kluczowe: fentanyl, benzodiazepiny, dekstromoramid, barbiturany, pochodne fenotiazyny

Synthetic organic drugs containing heterocyclic systems that affect the activity of the central and peripheral nervous systems

Abstract

The aim of the chapter is to present some information about the chemistry of the organic drugs that affect the central and peripheral nervous system. Basic knowledge in the field of organic chemistry was discussed. Five-membered organic chemical systems with one heteroatom, six-membered organic chemical systems with one heteroatom and six-membered organic chemical systems with two or more heteroatoms have been indicated. The second section discussed a fentanyl, which is a powerful opioid analgesic. It is a piperidine derivative that can be used, for example, in post-operative pain control. A more potent fentanyl analogue is carfentanyl, which has approximately 10 000 times stronger pharmacological effect than morphine. Subsequently, another opioid analgesic, dexetromoramide, which is N-acylpyrrolidine, was indicated. Barbituric acid and its derivatives were discussed below. Barbiturates intensify the effect of gamma-aminobutyric acid and are characterized by a rapid duration of pharmacological action, however, they are a group of highly toxic drugs. Described agents: 5,5-diethylbarbituric acid, 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid and 5-(1-cyclohexenyl)-1,5-dimethylbarbituric acid. Another group of therapeutic agents that have been indicated in this chapter are derivatives of the 1H-1,4-benzodiazepine system, from which diazepam and chlorodiazepoxide have been described. As the last pharmaceuticals, phenothiazine derivatives have been described. It is a group of drugs that have neuroleptic and sedative properties.

Keywords: fentanyl, benzodiazepines, dexetromoramide, barbiturates, phenothiazine derivatives

Znaczenie kliniczne oporności płytek krwi na kwas acetylosalicylowy

1. Wprowadzenie

Kwas acetylosalicylowy (ASA, ang. *acetylsalicylic acid*) jest substancją należącą do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, których mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX) katalizującej reakcję utleniania kwasu arachidonowego do prostaglandyny H₂ (PGH₂). PGH₂ jest kluczowym metabolitem pośrednim dla syntezy pozostałych prostaglandyn, a także prostacykliny, która jest substancją o działaniu wazodylatacyjnym i antyagregacyjnym (syntetyzowaną w śródbłonku) oraz tromboksanu A₂ (TXA₂), który wykazuje działanie proagregacyjne oraz wazokonstrykcyjne i jest syntetyzowany w płytkach krwi. COX występuje w postaci izoenzymów, z których najważniejsza jest konstytutywna COX-1 oraz indukowalna COX-2 [1, 2].

Kwas acetylosalicylowy stosowany w niewielkich dawkach (zwykle w leczeniu przewlekłym do 150 mg na dobę) jest również jednym z najważniejszych leków przeciwplatek, który istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, a korzyść z jego stosowania jest szczególnie duża w przypadku prewencji wtórnej, u osób z już rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Mechanizm działania przeciwplatekowego ASA polega na nieodwracalnym zahamowaniu aktywności COX-1 w obrębie płytek krwi w wyniku acetylacji reszty serylowej jej centrum aktywnego, co prowadzi do zahamowania syntezy TXA₂. Trombocyty są komórkami pozbawionymi jądra komórkowego, dlatego cząsteczki białka COX-1 nie mogą być syntetyzowane *de novo*. Efekt działania kwasu acetylosalicylowego utrzymuje się zatem do końca życia konkretnego trombocytu [3].

U części chorych efekty terapii za pomocą ASA są jednak suboptymalne. Można wyróżnić trzy typy takiego zjawiska. Typ I polega na braku skuteczności ASA ocenianej *in vivo*, podczas gdy w testach laboratoryjnych stwierdza się zahamowanie aktywności płytek krwi w warunkach *in vitro*. Za typ I odpowiadają mechanizmy farmakokinetyczne. Typ II wynika z mechanizmów farmakodynamicznych i polega na braku adekwatnego zahamowania aktywności płytek zarówno w warunkach *in vivo*,

¹ grzegorz.k.jakubiak@gmail.com, Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.farmzabrze.sum.edu.pl; Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

² n-pawlas@wp.pl, Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.farmzabrze.sum.edu.pl.

³ cieslar1@tlen.pl, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

⁴ astanek@tlen.pl, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

jak również *in vitro*. Termin „oporność trombocytów na kwas acetylosalicylowy” powinien być używany w przypadkach wynikających z mechanizmów farmakodynamicznych, zaś w przypadku mechanizmów farmakokinetycznych powinno się używać terminu „podwyższona reaktywność płytek pomimo leczenia” lub „niepełna odpowiedź na leczenie przeciwplatek”. Typ III, czyli tzw. pseudoaspirynooporność, polega na zahamowaniu syntezy TXA₂ w warunkach *in vivo*, przy braku dalszego zahamowania po podaniu ASA *in vitro* oraz prawidłowej agregacji płytek krwi pod wpływem kolagenu [4].

Częstość występowania oporności trombocytów na ASA jest trudna do jednoznacznej oceny z uwagi na duże rozbieżności otrzymanych wyników w zależności od przyjętej metodologii. Zidentyfikowano jednak czynniki ryzyka, które istotnie zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska. Należą do nich przede wszystkim: cukrzyca, otyłość, płeć żeńska, stan po ostrym zespole wieńcowym, stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym oraz przebyta zakrzepica w stencie [5].

Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury oraz przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat oporności trombocytów na kwas acetylosalicylowy w zakresie diagnostyki oraz związku tego zjawiska z wybranymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na rokowanie. Opisano także pokrótce związek zagadnienia nieskuteczności terapii za pomocą ASA z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W przygotowaniu niniejszej pracy wykorzystano publikacje indeksowane w bazach PubMed oraz Google Scholar.

2. Wybrane metody oceny wpływu kwasu acetylosalicylowego na funkcję trombocytów

Do oceny funkcji płytek krwi w trakcie terapii za pomocą ASA są wykorzystywane zarówno metody czynnościowe, do których należy agregometria oparta na transmisji światła widzialnego, agregometria impedancyjna, tromboelastografia, cytometria przepływowa, a także urządzenia do szybkiej automatycznej lub półautomatycznej oceny, takie jak PFA-100® czy też VerifyNow® oraz metoda biochemiczna, polegająca na oznaczeniu stężenia tromboksanu B₂ (TXB₂) we krwi oraz 11-dehydrotromboksanu B₂ (11-dehydro-TXB₂) w moczu [6, 7].

Agregometria oparta na transmisji światła widzialnego (LTA, ang. *light transmission aggregometry*) jest metodą, która składa się z dwóch etapów. W pierwszej kolejności następuje stymulacja agregacji płytek krwi poprzez dodanie do zawiesiny jednego z czynników stymulujących agregację (ADP, kolagen, trombina, adrenalina, kwas arachidonowy). Następnie przeprowadza się ilościową ocenę poprzez pomiar transmisji światła widzialnego przez zawiesinę płytek. Metoda LTA jest uważana za złoty standard, natomiast jest czasochłonna i może być przeprowadzana jedynie w specjalistycznych laboratoriach [7, 8].

Testem biochemicznym używanym do oceny odpowiedzi płytek krwi na ASA jest oznaczenie stężenia TXB₂ we krwi lub 11-dehydro-TXB₂ w moczu. Obie substancje są metabolitami TXA₂. Chociaż ta metodologia jest dość często stosowana w badaniach naukowych mających na celu ocenę znaczenia klinicznego oporności płytek na ASA, to należy zwrócić uwagę na jej istotne wady. Metoda jest nieswoista w stosunku do metabolitów frakcji TXA₂ zsyntetyzowanej w obrębie płytek krwi i wykrywa również metabolity TXA₂ zsyntetyzowanego w innych komórkach, takich jak monocyty

i makrofagi. Ponadto w tej metodzie wykrywane są metabolity TXA₂ powstałego z udziałem izoenzymu COX-2 [9].

Warto zwrócić uwagę na istotne rozbieżności pomiędzy wynikami otrzymywanymi za pomocą różnych metod. Przeprowadzono badanie, w którym uczestniczyło 201 osób z rozpoznaną stabilną chorobą wieńcową, którzy przewlekłe otrzymywali ASA w dawkach typowych dla leczenia przeciwplatekowego. Do oceny wrażliwości płytek krwi na ASA zastosowano sześć metod, otrzymując wyniki częstości występowania oporności na ASA w tej populacji w szerokim zakresie od 2,8% do 59,5%. Metoda LTA z zastosowaniem kwasu arachidonowego wykazała częstość oporności na ASA równą 4,0%, natomiast według tej samej metody, przy użyciu ADP w stężeniach 5 μM, 10 μM oraz 20 μM, częstość tego zjawiska wynosiła odpowiednio 10,3%, 17,9% oraz 51,7%. Opierając się na wynikach badań przy użyciu szybkich analizatorów, oporność na ASA występowała u 59,5% populacji według PFA-100® lub u 6,7% populacji według VerifyNow®. Najmniejszą wartość 2,8% uzyskano przyjmując za kryterium rozpoznania potwierdzenie oporności na ASA jednocześnie metodą LTA z użyciem kwasu arachidonowego oraz metodą LTA z zastosowaniem ADP w stężeniu 10 μM [10].

3. Oporność na kwas acetylosalicylowy w przebiegu wybranych stanów chorobowych

3.1. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

W badaniu, w którym uczestniczyło 116 osób z cukrzycą typu 2, oceniono, jakie czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia oporności na ASA w tej populacji. U 27 osób (23%) rozpoznano oporność na ten lek, stosując LTA z kwasem arachidonowym oraz oznaczenie stężenia TXB₂ we krwi. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia oporności na ASA koreluje z takimi czynnikami, jak czas trwania cukrzycy, stężenie glukozy we krwi na czczo (ale nie odsetek hemoglobiny glikowanej), a także parametry insulinooporności. Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy ryzykiem oporności na ASA a wartością parametrów stanu zapalnego, takich jak: stężenie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 10 (IL-10), czynnika martwicy nowotworów α (TNF-α) i białka C-reaktywnego (CRP) oraz aktywność 2,3-dioksygenazy indoloaminowej we krwi [11].

Stany przedcukrzycowe (nieprawidłowa glikemia na czczo oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy) również przyczyniają się do rozwoju oporności na leczenie przeciwplatekowe. W badaniu, w którym uczestniczyło 237 osób z przebytym w ciągu 90 dni udarem niedokrwinnym lub przejściowym niedokrwieniem (TIA, ang. *transient ischemic attack*), stan przedcukrzycowy występował u 57 osób, cukrzyca u 108 osób, zaś brak zaburzeń gospodarki węglowodanowej u 72 osób. Częstość występowania zjawiska oporności na ASA, kłopidogrel lub oba leki była istotnie większa wśród osób ze stanem przedcukrzycowym w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej (49,1% vs. 33,3%, p = 0,046). Stan przedcukrzycowy był niezależnym czynnikiem ryzyka oporności na leczenie przeciwplatekowe w badanej populacji (OR 2,92; 95% CI 1,29-6,63; p = 0,01) [12].

3.2. Udar niedokrwienny mózgu

Cheng i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu ocenę zależności pomiędzy rozpoznaniem oporności na ASA a rokowaniem w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu. Do badania włączono 224 osoby narodowości chińskiej z rozpoznanym udarem niedokrwiennym mózgu. U 50 osób (22,3%) rozpoznano oporność na ASA, przyjmując jako kryterium rozpoznania wynik o wartości co najmniej 550 jednostek uzyskany w badaniu za pomocą urządzenia VerifyNow®. Za pomocą badania metodą rezonansu magnetycznego z zastosowaniem sekwencji obrazowania DWI oceniono objętość ogniska udarowego. Ocenę ciężkości przebiegu klinicznego udaru niedokrwiennego mózgu oceniono za pomocą skali NIHSS. Wyniki badania wykazały, że oporność na ASA koreluje z cięższym przebiegiem klinicznym oraz wiąże się z większą objętością ogniska niedokrwiennego w obrębie mózgu. Stwierdzono, że oporność na ASA jest istotnym czynnikiem predykcyjnym umiarkowanego lub ciężkiego przebiegu klinicznego udaru niedokrwiennego zarówno w modelu analizy jednoczynnikowej (OR 6,06; 95% CI 2,29-16,02; $p < 0,001$), jak również w modelu analizy wieloczynnikowej z uwzględnieniem wieku, płci i innych czynników ryzyka (OR 4,55; 95% CI 2,42-9,18; $p < 0,001$) [13]. Również w innym badaniu, w którym uczestniczyło 275 osób z rozpoznanym pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu, które stosowały wcześniej ASA, wykazano, że oporność na ten lek potwierdzona laboratoryjnie przy użyciu aparatu VerifyNow® jest czynnikiem ryzyka niepomyślnego rokowania co do stanu funkcjonalnego chorego po udarze, a także wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w trzymiesięcznym okresie obserwacji [14].

W prospektywnym badaniu z trzyletnim okresem obserwacji wykazano, że oporność na ASA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powtórnego epizodu sercowo-naczyniowego u osób po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu lub TIA (OR 4,57; 95% CI 1,00-20,64; $p = 0,0486$). Do badania włączono 101 osób, w tym 69 osób z rozpoznanym udarem niedokrwiennym mózgu oraz 32 osoby z rozpoznanym TIA. Oporność na ASA rozpoznano u 31 osób za pomocą metody agregometrii impedancyjnej. Badanie ukończyły 94 osoby. W okresie obserwacji powtórne zdarzenie sercowo-naczyniowe wystąpiło u 17,9% osób spośród wykazujących oporność na ASA oraz u 4,6% osób z prawidłową odpowiedzią na ten lek [15].

3.3. Ostry zespół wieńcowy

Wykazano, że u chorych z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, ang. *percutaneous coronary intervention*), oporność płytek krwi na ASA rozpoznana za pomocą metody LTA z kwasem arachidonowym jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci z powodu choroby serca (HR 1,88; 95% CI 1,21-2,93; $p = 0,005$) oraz wystąpienia zakrzepicy w stencie (HR 1,91; 95% CI 1,12-3,28; $p = 0,018$). W badaniu uczestniczyło 1789 osób, spośród których u 20,3% rozpoznano oporność na ASA. W podgrupie chorych z opornością na ten lek był istotnie wyższy odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przebytych w przeszłości zawałem mięśnia sercowego, a także istotnie większy odsetek osób w wieku powyżej 75 lat [16].

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego na grupie 123 osób w wieku poniżej 45 lat z rozpoznanym ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST

(STEMI, ang. *ST-elevation myocardial infarction*), oporność na podwójną terapię przeciwpłytkową wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powtórnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w obserwacji trzyletniej (OR 1,875; 1,144-3,073; $p < 0,001$) w stosunku do osób z prawidłową odpowiedzią na takie leczenie [17]. W innym badaniu przeprowadzonym na podobnej populacji (młodzi dorośli z rozpoznaniem STEMI) stwierdzono, że zwiększona grubość kompleksu intima-media oraz obecność blaszki miażdżycowej w obrębie tętnic szyjnych częściej występuje u osób z opornością na ASA [18].

Reaktywność płytek krwi pomimo leczenia za pomocą kwasu acetylosalicylowego jest czynnikiem, który istotnie zwiększa śmiertelność w dziesięcioletniej obserwacji u chorych po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, ang. *non ST-elevation myocardial infarction*) [19].

Wyniki interesującego badania zostały przedstawione przez Aydinalp i wsp. Oceniono wrażliwość płytek krwi na ASA za pomocą urządzenia PFA-100® u 338 pacjentów, którzy byli badani w ramach oddziału pomocy doraźnej z powodu bólu w klatce piersiowej. W całej badanej populacji oporność trombocytów na ASA stwierdzono u 24% osób, natomiast odsetek osób, u których stwierdzono to zjawisko, znacznie różnił się w poszczególnych subpopulacjach chorych, wyróżnionych w oparciu o ostateczną diagnozę: STEMI – 50%, NSTEMI lub niestabilna dławica piersiowa – 35,8%, stabilna choroba wieńcowa – 19,6%, wykluczenie ostrego zespołu wieńcowego – 17,2% ($p < 0,001$) [20]. W innym badaniu stwierdzono różnice w zakresie aktywności wybranych szlaków transdukcji sygnału w płytkach krwi pochodzących od chorych z rozpoznaniem STEMI oraz NSTEMI [21].

Wykazano, że u chorych z ostrym zespołem wieńcowym współistnienie migotania przedsionków jest czynnikiem, który istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia oporności płytek krwi na ASA (OR 5,18; 95% CI 1,88-14,2; $p < 0,001$) [22].

W innym badaniu przeprowadzonym u chorych z ostrym zespołem wieńcowym stwierdzono, że obniżona ekspresja mikroRNA miR-19b-1-5p w obrębie płytek krwi wiąże się z rozwojem oporności na kwas acetylosalicylowy. Ponadto wykazano, że obniżona ekspresja miR-19b-1-5p wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej populacji (HR 1,85; 95% CI 1,23-2,80; $p < 0,05$). MikroRNA należy do niekodujących RNA i bierze udział w regulacji ekspresji genów poprzez inhibicję translacji mRNA oraz indukcję degradacji mRNA. Wykazano, że w obrębie płytek krwi różne cząsteczki mikroRNA wpływają między innymi na proces aktywacji płytek krwi (miR-223, miR-495), egzocytosę ziarnistości (miR-96a), regulację GPIIb (miR-130a) oraz warunkują zwiększoną reaktywność płytek krwi (miR-107, miR-200b) [23].

3.4. Stabilna choroba wieńcowa

Stwierdzono, że osoby z bardziej zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych mają zwiększone ryzyko wystąpienia oporności na ASA. Do badania włączono 100 osób zakwalifikowanych do koronarografii z powodu podejrzenia choroby wieńcowej. U 30% osób potwierdzono oporność na ASA za pomocą testu z użyciem aparatu VerifyNow®. Stopień zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych oceniono w skali Gensini (GSS), w której dla każdego stwierdzonego w koronarografii zwężenia w obrębie tętnic wieńcowych tworzy się iloczyn liczby punktów odpowiadającej stopniowi

zwężenia mnożonej przez współczynnik charakterystyczny dla jego lokalizacji. Po obliczeniu takiej liczby dla każdego zwężenia, wszystkie otrzymane wyniki należy zsumować, a otrzymany wynik końcowy odpowiada liczbie punktów w skali GSS. W badanej populacji osoby z opornością na ASA cechowały się istotnie wyższym wynikiem punktacji w skali GSS (80,5; 36-166 vs. 45; 2-209; $p < 0,001$) [24].

3.5. Niewydolność serca

W jednym z badań uczestniczyło 88 osób z rozpozną w badaniu echokardiograficznym istotną dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 40%) i objawami niewydolności serca, które odpowiadały co najmniej II stopniowi w skali NYHA, przy czym objawy odpowiadające IV stopniowi skali NYHA stwierdzono jedynie u 2 osób. Oporność na ASA rozpoznano u 56,8% badanych. W tej subpopulacji częściej występowały objawy niewydolności serca w stopniu III lub IV skali NYHA, ponadto istotnie częściej niż u chorych z prawidłową reakcją na ASA współistniały takie czynniki, jak stabilna dławica piersiowa, stan po zawale mięśnia sercowego, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia oraz stan po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. Ponadto stwierdzono, że u osób z opornością na ASA płytki krwi charakteryzują się większą ekspresją GPIIb/IIIa, GPIb, selektyny P oraz cząsteczki CD151, a także większą aktywnością GPIIb/IIIa w stosunku do płytek krwi u osób z prawidłową reakcją na ASA [25].

We wspomnianym wcześniej badaniu przeprowadzonym przez Gori i wsp., mającym na celu ocenę wpływu oporności na ASA na rokowanie u chorych z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, wykazano znacząco większy odsetek osób z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 40%) w subpopulacji chorych z opornością na ASA w stosunku do osób z prawidłową odpowiedzią na lek (38% vs. 29%; $p = 0,002$). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy pomiędzy odsetkiem osób z objawami niewydolności serca odpowiadającymi stopniowi III lub IV skali Killipa-Kimballa w grupie chorych z opornością na ASA (7%) oraz w grupie chorych wykazujących wrażliwość na ten lek (5%; $p = 0,14$) [16].

3.6. Stan po przeszczepieniu serca

Aleksova i wsp. przeanalizowali dane 76 chorych po przeszczepieniu serca stosujących terapię przeciwpłytkową, u których oceniono aktywność płytek krwi za pomocą aparatu VerifyNow®. W badanej populacji 71 osób stosowało ASA w monoterapii, 2 osoby kłopidogrel w monoterapii, zaś 3 osoby podwójną terapię przeciwpłytkową. Wysoką reaktywność płytek krwi w trakcie leczenia za pomocą ASA rozpoznano u 18% chorych. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy podgrupą osób wykazujących oporność na ASA oraz podgrupą osób, u których nie stwierdzono tego zjawiska, biorąc pod uwagę takie czynniki, jak: choroby współistniejące, przyjmowane leki, wskazanie do transplantacji, wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, a także wiek i płeć dawcy narządu. 10 miesięcy (IQR 5-18) przed wykonaniem testu u chorych przeprowadzono koronarografię. U 62% uczestników badania rozpoznano waskulopatię naczyń wieńcowych (CAV), w większości przypadków w stopniu łagodnym. Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy rozpoznaniem wysokiej reaktywności płytek, pomimo leczenia za pomocą ASA, a wystąpieniem CAV [26]. W innym badaniu częstość

występowania oporności trombocytów na ASA u osób poddanych transplantacji serca oceniono na 33% i nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością tego zjawiska w tej populacji w porównaniu do grupy osób poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego [27].

3.7. Choroba tętnic obwodowych

W badaniu przeprowadzonym przez Pasala i wsp. wykazano, że oporność na ASA istotnie wpływa na rokowanie u pacjentów z objawową chorobą tętnic obwodowych. W badaniu brało udział 120 osób, spośród których u 31 (25,8%) potwierdzono oporność na ASA za pomocą aparatu VerifyNow®. Na pierwotny punkt końcowy składały się takie zdarzenia, jak śmierć, zawał mięśnia sercowego oraz udar niedokrwienny mózgu, zaś wtórny punkt końcowy stanowiła konieczność przeprowadzenia interwencji chirurgicznej lub endowaskularnej, amputacja oraz owrzodzenie kończyny dolnej w przebiegu niedokrwienia. Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 32,3% osób z opornością na ASA oraz u 14,6% osób bez oporności na ASA (HR 2,48; 95% CI 1,08-5,66; $p = 0,03$). Nie stwierdzono istotnego wpływu oporności na ASA na częstość wystąpienia wtórnego punktu końcowego [28].

Natomiast w innym badaniu wykazano, że reaktywność płytek, pomimo leczenia kwasem acetylosalicylowym oraz kłopidogrelem, nie zwiększa istotnie ryzyka restenozy (HR 1,16; 95% CI 0,62-2,12; $p = 0,64$) ani śmiertelności (HR 1,28; 95% CI 0,15-11,0; $p = 0,82$) w rocznej obserwacji u chorych z chorobą tętnic obwodowych skutecznie leczonych za pomocą zabiegu endowaskularnego [29].

Z kolei w badaniu, w którym uczestniczyły 64 osoby z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych, oporność na ASA stwierdzono u 9 osób (14,06%). Nie stwierdzono istotnego wpływu oporności na ASA na rokowanie w rocznej obserwacji w tej populacji chorych. Autorzy pracy zwrócili uwagę na ograniczoną wartość otrzymanych wyników z uwagi na stosunkowo niewielką grupę uczestników badania, a także na trudności związane z brakiem jednoznacznej definicji oraz kryteriów rozpoznania oporności na ASA [30].

4. Podsumowanie

Oporność płytek krwi na kwas acetylosalicylowy jest ważnym zagadnieniem, ponieważ wykazano, że ma istotny wpływ na rokowanie, co jest szczególnie dobrze udowodnione w przypadku udaru niedokrwienego mózgu oraz ostrego zespołu wieńcowego. W populacji pacjentów z chorobą tętnic obwodowych konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Dużą trudność dla wykorzystania badania wrażliwości płytek krwi na ASA w rutynowej praktyce klinicznej stanowi brak jednoznacznych kryteriów rozpoznania oraz duże rozbieżności w wynikach otrzymywanych różnymi metodami. Jednakże mimo tych trudności wyniki wielu badań prowadzonych przez różne zespoły badaczy wskazują na istotne znaczenie rokownicze tego zjawiska, dlatego tym bardziej zagadnienie oporności płytek krwi na kwas acetylosalicylowy wydaje się być obiecującym kierunkiem dla dalszych prac zmierzających do opracowania wytycznych postępowania w rutynowej praktyce klinicznej. Być może w przyszłości ocena reaktywności płytek krwi w trakcie leczenia przeciwplatekowego będzie mogła być czynnikiem brany pod uwagę w wyodrębnieniu grupy chorych o zwiększonym ryzyku niepomyślnego rokowania, co pozwoli na stosowanie bardziej intensywnego postępowania w zakresie leczenia oraz profilaktyki kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Literatura

1. Szalek E., *ASA – działanie kardioprotekcyjne*, *Farmacja Współczesna*, 11, 2018, s. 110-115.
2. Floyd C.N., Ferro A., *Mechanisms of aspirin resistance*, *Pharmacology & Therapeutics*, 141(1), 2014, s. 69-78.
3. Gackowski M., Mądra-Gackowska K., Kędziora-Kornatowska K., Koba M., Kośliński P., *Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej u pacjentów geriatrycznych*, *Gerontologia Polska*, 26, 2018, s. 313-316.
4. Postuła M., Kapłon-Cieślicka A., Rosiak M., Filipiak K.J., *Nieprawidłowa odpowiedź na kwas acetylosalicylowy – definicje i zasady postępowania w świetle poznanych czynników ryzyka*, *Kardiologia Polska*, 66(10, supl. 3), 2008, s. 326-331.
5. Grinstein J., Cannon Ch.P., *Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy*, *Clinical Cardiology*, 35(11), 2012, s. 673-681.
6. Kuzniatsova N., Shantsila E., Blann A., Lip G.Y., *A contemporary viewpoint on 'aspirin resistance'*, *Annals of Medicine*, 44(8), 2012, s. 773-783.
7. Petriczko K., Braźnikow A., Grzegorowska O., Białecka M., Machoy-Mokrzyńska A., *Oporność na leki przeciwplatekcyjne – przyczyny i możliwości diagnostyki*, *Problemy Nauk Stosowanych*, 5, 2016, s. 171-186.
8. Komosa A., Siniawski A., Lesiak M., Grajek S., *Problemy współczesnej terapii przeciwplatekowej*, *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*, 6(1), 2010, s. 21-29.
9. Mansour K., Taher A.T., Musallam K.M., Alam S., *Aspirin resistance*, *Advances in Hematology*, 2009, article ID 937352.
10. Lordkipanidzé M., Pharand C., Schampaert E., Turgeon J., Palisaitis D.A., Diodati J.G., *A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease*, *European Heart Journal*, 28(14), 2007, s. 1702-1708.
11. Paven E., Dillinger J.G., Bal Dit Sollier C., Vidal-Trecan T., Berge N., Dautry R., Gautier J.F., Drouet L., Riveline J.P., Henry P., *Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes*, *Diabetes & Metabolism*, 46(5), 2020, s. 370-376.
12. Jia W., Jia Q., Zhang Y., Zhao X., Wang Y., *Effect of prediabetes on aspirin or clopidogrel resistance in patients with recent ischemic stroke/TIA*, *Neurological Sciences*, 2020, online ahead of print.
13. Cheng X., Xie N.C., Xu H.L., Chen C., Lian Y.J., *Biochemical aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volumes in ischemic stroke patients*, *Oncotarget*, 8(44), 2017, s. 77086-77095.
14. Wang C.W., Su L.L., Hua Q.J., He Y., Fan Y.N., Xi T.T., Yuan B., Liu Y.X., Ji S.B., *Aspirin resistance predicts unfavorable functional outcome in acute ischemic stroke patients*, *Brain Research Bulletin*, 142, 2018, 176-182.
15. Wiśniewski A., Filipowska K., Sikora J., Kozera G., *Aspirin resistance affects medium-term recurrent vascular events after cerebrovascular incidents: a three-year follow-up study*, *Brain Sciences*, 10(3), 2020, s. 179.
16. Gori A.M., Grifoni E., Valenti R., Giusti B., Paniccio R., Parodi G., Migliorini A., Antonucci D., Abbate R., Gensini G.F., Marcucci R., *High on-aspirin platelet reactivity predicts cardiac death in acute coronary syndrome patients undergoing PCI*, *European Journal of Internal Medicine*, 30, 2016, s. 49-54.
17. Somuncu M.U., Demir A.R., Karakurt S.T., Karakurt H., Karabag T., *Long term cardiovascular outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status in young ST-elevated myocardial infarction patients*, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 112(2), 2019, s. 138-146.
18. Somuncu M.U., Demir A.R., Karakurt H., Serbest N.G., Kalayci B., Bulut U., Karakurt S.T., *The relationship between aspirin resistance and carotid imaging in young patients*

- with ST-segment elevated myocardial infarction: a cross-sectional study, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(8), 2018, s. 1358-1364.
19. Khan N., Mamas M.A., Moss A., Gorog D.A., Nightingale P., Armesilla A., Smallwood A., Munir S., Khogali S., Wrigley B., Cotton J.M., *Aspirin related platelet reactivity as a determinant of ten year survival in high risk non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients*, *Thrombosis Research*, 196, 2020, s. 523-525.
 20. Aydinalp A., Atar I., Gulmez O., Atar A., Acikel S., Bozbas H., Ozgul A., Ertan C., Ozin B., Muderrisoglu H., *The clinical significance of aspirin resistance in patients with chest pain*, *Clinical Cardiology*, 33(3), 2010, s. E1-E7.
 21. Schmidt R.A., Morrell C.N., Ling F.S., Simlote P., Fernandez G., Rich D.Q., Adler D., Gervase J., Cameron S.J., *The platelet phenotype in patients with ST-segment elevation myocardial infarction is different from non-ST-segment elevation myocardial infarction*, *Translational Research*, 195, 2018, s. 1-12.
 22. Baş H.A., Aksoy F., Bağcı A., Varol E., Altınbaş A., *Incidence of aspirin resistance is higher in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation than without atrial fibrillation*, *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(6), 2020, s. 800-805.
 23. Du G., Lin Q., Wang J., *A brief review on the mechanisms of aspirin resistance*, *International Journal of Cardiology*, 220, 2016, s. 21-26.
 24. Kahraman S., Dogan A., Ziyrek M., Usta E., Demiroz O., Ciftci C., *The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis*, *Northern Clinics of Istanbul*, 5(4), 2018, s. 323-328.
 25. Sane D.C., McKee S.A., Malinin A.I., Serebruanu V.L., *Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin*, *American Journal of Cardiology*, 90(8), 2002, s. 893-895.
 26. Aleksova N., So D.Y.F., Stadnick E., Mielniczuk L.M., Chih S., *Increased platelet reactivity after heart transplantation*, *Transplantation Reports*, 5(2), 2020, article 100044.
 27. Urbanowicz T., Komosa A., Michalak M., Mularek T., Cassadei V., Grajek S., Jemielity M., *The incidence of aspirin resistance in heart transplantation recipients*, *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*, 14(2), 2017, s. 115-119.
 28. Pasala T., Hoo J.S., Lockhart M.K., Waheed R., Sengodan P., Alexander J., Gandhi S., *Aspirin resistance predicts adverse cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral artery disease*, *Texas Heart Institute Journal*, 43(6), 2016, s. 482-487.
 29. Bernlochner I., Jaitner J., Fries V., Dommasch M., Mayer K., Ott I., Langwieser N., Fusaro M., Laugwitz K.L., Kastrati A., Ibrahim T., *High on-treatment platelet reactivity and outcomes after percutaneous endovascular procedures in patients with peripheral artery disease*, *Vasa*, 45(2), 2016, s. 155-161.
 30. Doly J.S., Lorian E., Desormais I., Constans J., Bura Rivière A., Lacroix P., *Prevalence and prognosis of aspirin resistance in critical limb ischemia patients*, *Journal des Maladies Vasculaires*, 41(6), 2016, s. 358-364.

Znaczenie kliniczne oporności płytek krwi na kwas acetylosalicylowy

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy stosowany w niewielkich dawkach jest jednym z podstawowych leków przeciw-płytkowych stosowanych w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych. Korzyści ze stosowania tego leku są największe w przypadku prewencji wtórnej, u osób po przebytym w przeszłości zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Zaobserwowano jednakże, że u części pacjentów płytki krwi wykazują oporność na działania kwasu acetylosalicylowego. Do metod stosowanych w celu oceny tego zjawiska należą agregometria, tromboelastografia, cytometria przepływowa, pomiar stężenia tromboksanu B₂ w osoczu oraz 11-dehidrotromboksanu B₂ w moczu, a także automatyczna lub półautomatyczna analiza za pomocą takich urządzeń, jak PFA-100® oraz VerifyNow®. Wyniki uzyskane różnymi metodami wykazują jednak duże rozbieżności. Do znanych czynników ryzyka oporności trombocytów na kwas acetylosalicylowy

należą cukrzyca, płeć żeńska, otyłość, stan po zawale mięśnia sercowego, stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym oraz przebyta zakrzepica w stencie. Oporność na kwas acetylosalicylowy wiąże się z gorszym rokowaniem, zwłaszcza u chorych z ostrym zespołem wieńcowym oraz udarem niedokrwiennym mózgu. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury oraz opisanie najważniejszych informacji na temat diagnostyki oraz znaczenia klinicznego oporności na kwas acetylosalicylowy u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, a także zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Słowa kluczowe: oporność płytek krwi na kwas acetylosalicylowy, czynniki ryzyka, udar, ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic obwodowych, cukrzyca

Clinical significance of platelet's resistance to acetylsalicylic acid

Abstract

Low-dose acetylsalicylic acid is one of the most important antiplatelet drugs used in the prevention of cardiovascular events. The benefits of using this drug are greatest in the case of secondary prevention, in people with a past cardiovascular event. However, it has been observed that in some patients platelets are resistant to the effects of acetylsalicylic acid. Methods used to assess this phenomenon include aggregometry, thromboelastography, flow cytometry, measurement of plasma thromboxane B2 and urinary 11-dehydrotromboxane B2, as well as automatic or semi-automatic analysis using devices such as PFA-100® and VerifyNow®. However, the results obtained by various methods indicate large discrepancies. Known risk factors for thrombocyte resistance to acetylsalicylic acid include diabetes mellitus, female gender, obesity, post-myocardial infarction, post-coronary artery bypass grafting, and history of stent thrombosis. Platelet's resistance to acetylsalicylic acid is associated with a poorer prognosis, especially in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. The aim of this study is to review the literature and describe the most important information on the diagnosis and clinical significance of acetylsalicylic acid resistance in patients with cardiovascular diseases and carbohydrate disorders.

Keywords: aspirin resistance, risk factor, stroke, acute coronary syndrome, peripheral arterial disease, diabetes mellitus

Mechanizmy prowadzące do nieskuteczności terapii przeciwplatekowej za pomocą kwasu acetylosalicylowego

1. Wprowadzenie

Kwas acetylosalicylowy (ASA, ang. *acetylsalicylic acid*) jest lekiem przeciwplatekowym powszechnie stosowanym w rutynowej praktyce klinicznej. Znajduje zastosowanie w leczeniu takich jednostek chorobowych, jak między innymi choroba wieńcowa, miażdżyca tętnic szyjnych i kręgowych, czy też przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych [1]. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego wiąże się z istotną statystycznie redukcją częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej. W przypadku prewencji pierwotnej, u chorych bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej, bilans korzyści oraz ryzyka działań niepożądanych jest mniej pomyślny [2, 3].

Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX, ang. *cyclooxygenase*), która występuje w postaci izoenzymów: konstytutywnej COX-1, indukowalnej COX-2 oraz obecnej w ośrodkowym układzie nerwowym COX-3. COX jest enzymem odgrywającym kluczową rolę w syntezie takich mediatorów lipidowych, jak prostaglandyny, prostacyklina oraz tromboksan, które są metabolitami kwasu arachidonowego i są nazywane eikozanoidami. Tromboksan A₂ (TXA₂) jest mediatorem o silnym działaniu proagregacyjnym oraz wazokonstrykcyjnym, syntetyzowanym w płytkach krwi. Jako lek przeciwplatekowy, ASA jest stosowany w niewielkich dawkach (zwykle w zakresie 75-150 mg w pojedynczej dawce dobowej), w których wykazuje powinowactwo przede wszystkim do konstytutywnej COX-1, powodując jej dezaktywację w wyniku nieodwracalnej acetylacji reszty serylowej. Płytki krwi są komórkami pozbawionymi jądra komórkowego, zatem białko enzymatyczne nie może być syntetyzowane w dojrzałym trombocycie, więc wpływ kwasu acetylosalicylowego na funkcję płytek krwi jest nieodwracalny [4, 5].

Mimo udokumentowanego pozytywnego wpływu stosowania ASA na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, u części chorych skuteczność leczenia jest suboptymalna. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury oraz opisanie najważniejszych informacji z zakresu aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów prowadzących do nieskuteczności terapii przeciwplatekowej za pomocą kwasu acetylosalicylowego. W przygotowaniu niniejszej pracy wykorzystano publikacje indeksowane w bazach PubMed oraz Google Scholar.

¹ grzegorz.k.jakubiak@gmail.com, Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.farmzabrze.sum.edu.pl; Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

² n-pawlas@wp.pl, Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.farmzabrze.sum.edu.pl.

³ cieslar1@tlen.pl, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

⁴ astanek@tlen.pl, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.angiomedfiz.sum.edu.pl.

2. Transport aktywny przez białko MRP4

Opisano, że kwas acetylosalicylowy jest substratem dla białka MRP4 (ang. *multidrug resistance protein 4*), które należy do rodziny białek ABC (ang. *ATP-binding cassette*). Białko MRP4 ulega ekspresji w błonie komórkowej trombocytów, może zatem wpływać na dystrybucję kwasu acetylosalicylowego wewnątrz płytek krwi i obniżać skuteczność leczenia przeciwplatekowego. Ponadto wykazano, że przewlekłe stosowanie kwasu acetylosalicylowego wiąże się ze zwiększoną ekspresją białka MRP4 w błonie komórkowej trombocytów [6, 7].

W literaturze opisywano przede wszystkim związek białka MRP4 z obniżoną efektywnością terapii za pomocą ASA u chorych po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, ang. *coronary artery bypass grafting*) [8].

Mattiello i wsp. przeprowadzili badanie, w którym uczestniczyło 26 osób po CABG oraz zdrowi ochotnicy. Wykazano, że ekspresja białka MRP4 w obrębie trombocytów pobranych od chorych 5 dni po operacji CABG jest istotnie wyższa niż u zdrowych ochotników. W badaniach *in vitro* potwierdzono również, że zahamowanie aktywności białka MRP4 wiąże się ze zwiększoną efektywnością działania ASA w obrębie płytek krwi [9]. Ocena wpływu innych rodzajów operacji na ekspresję białka MRP4 w błonie komórkowej trombocytów jest interesującym kierunkiem dla badań naukowych w przyszłości.

Na podstawie wyników badań *in vivo* oraz *in vitro* stwierdzono, że stosowanie takich substancji (z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych) jak celekoksyb, diklofenak oraz naproksen, wiąże się ze zwiększeniem ekspresji białka MRP4 w obrębie trombocytów [10].

3. Metabolizm przez esterazy

Wykazano, że kwas acetylosalicylowy jest metabolizowany zarówno przez esterazy obecne w przewodzie pokarmowym [11], jak również przez esterazy obecne w osoczu i erytrocytach [12].

Anger i wsp. w 2010 roku opublikowali wynik badania, z którego wynika, że obniżona skuteczność ASA jako leku przeciwplatekowego może być efektem działania czynnika obecnego w osoczu. Stwierdzono, że inkubacja płytek krwi pobranych od osób, które pierwotnie wykazywały wrażliwość na przeciwplatekowe działanie kwasu acetylosalicylowego, w osoczu osób, które wykazywały nieprawidłową odpowiedź na taką terapię, powodowała obniżenie efektywności wpływu ASA na zahamowanie agregacji trombocytów [13]. W opinii autorów obszernego artykułu przeglądowego, opublikowanego w 2014 roku na łamach *Pharmacology & Therapeutics* (Floyd i Ferro), tym obecnym w osoczu czynnikiem stwierdzonym w badaniu Anger i wsp. może być właśnie białko o aktywności enzymatycznej esterazy [8].

4. Synteza tromboksanu niezależna od COX-1

COX-1 jest konstytutywną formą cyklooksygenazy, zaś COX-2 formą indukowaną. Rocca i wsp. udowodnili, że COX-2 bierze w udział w procesie dojrzewania megakariocytów. Stwierdzono także, że COX-2 jest obecna również w niewielkim odsetku płytek we krwi obwodowej (3-8%), zaś w stanach klinicznych związanych ze zwiększoną regeneracją płytek krwi odsetek ten może zwiększyć się nawet do 60%.

Według autorów pracy, w obrębie najmłodszych trombocytów są obecne cząsteczki COX-2 pochodzące bezpośrednio z cytoplazmy megakariocytów [14]. Udowodniono, że ASA wykazuje 166 razy większe powinowactwo do COX-1 niż do COX-2 [15]. Odsetek płytek krwi, w których jest obecna COX-2, zwiększa się u pacjentów po CABG [16].

Synteza tromboksanu w obrębie płytek krwi katalizowana przez COX-2 jest wskazywana w literaturze jako jeden z mechanizmów tłumaczących nieskuteczność leczenia przeciwplatekowego za pomocą ASA [8]. Jednakże według badania przeprowadzonego przez Riondino i wsp., COX-2 odgrywa niewielką rolę w syntezie TXA₂, stąd znaczenie praktyczne tego mechanizmu wydaje się niewielkie. W badaniu przeprowadzonym przez Riondino i wsp. wzięło udział 100 osób przewlekle leczonych ASA dawką w zakresie 100-160 mg na dobę. Ekspresję COX-2 stwierdzono w płytkach krwi u 46% osób z badanej grupy. Stwierdzono, że podawanie selektywnego inhibitora COX-2 (CAY10404) w skojarzeniu z ASA powoduje zmniejszenie syntezy tromboksanu zaledwie o 2% w porównaniu z osobami, które otrzymywały jedynie ASA [17].

Synteza tromboksanu w płytkach krwi może zachodzić również z pominięciem reakcji katalizowanej przez COX w obrębie płytek krwi, w wyniku pozyskania produktu tej reakcji, tzn. prostaglandyny H₂, z innych komórek, takich jak komórki tkanki mięśniowej gładkiej [8].

5. Synteza tromboksanu poza płytkami krwi

Stwierdzono, że TXA₂ może być syntetyzowany również poza płytkami krwi, głównie w obrębie monocytów oraz makrofagów [18].

W badaniach prowadzonych przez Orlandi i wsp. wykazano, że pod wpływem stymulacji monocytów za pomocą płodowej surowicy cielęcej lub czynnika stymulującego wzrost kolonii (CSF-1, ang. *colony stimulating factor 1*) zwiększa się synteza TXA₂ przez te komórki [19]. Wykazano, że w ludzkich monocytach COX-1 bierze udział głównie w produkcji TXA₂, natomiast COX-2 – w syntezie prostaglandyny E₂ (PGE₂). Przy niskim stężeniu endogennej prostaglandyny H₂ (PGH₂) w monocytach przeważa synteza TXA₂, natomiast wraz ze wzrostem stężenia PGH₂ przeważa synteza PGE₂ [20].

6. Synteza COX-1 *de novo*

Mimo tego, że trombocyty są komórkami pozbawionymi jądra komórkowego, istnieją wyniki badań sugerujące, że w pewnym stopniu COX-1 może być syntetyzowana *de novo* w obrębie tych komórek.

Evangelista i wsp. przedstawili wyniki interesującego badania, w którym wykazano, że w płytkach krwi ekspozowanych na ASA w warunkach *in vitro*, inkubacja w roztworze trombiny oraz fibrynogenu powoduje istotny wzrost stężenia TXA₂ w supernatancie. Tego efektu nie obserwowano przy inkubacji trombocytów w roztworze, w którym obecny był fibrynogen, ale nie dodano trombiny, a także w roztworze, który nie zawierał żadnego z tych dwóch składników. Ponadto zarówno w spoczynkowych płytkach krwi, jak również aktywowanych trombiną i fibrynogenem, stwierdzono obecność mRNA powstającego w wyniku transkrypcji genu kodującego COX-1 (PTGS1). Za pomocą metioniny znakowanej izotopem siarki ³⁵S udowodniono syntezę COX-1 *de novo*, ale jedynie w obecności trombiny oraz fibrynogenu [21].

7. Przyspieszony obrót płytek krwi

Czas życia pojedynczego trombocytu wynosi około 10 dni. Standardowy schemat dawkowania kwasu acetylosalicylowego jest adekwatny dla fizjologicznych warunków powstawania i degradacji płytek krwi, natomiast może być niewystarczający w sytuacjach związanych z przyspieszonym obrotem trombocytów, takich jak pierwotnie przyspieszona trombocytopoeza w przebiegu procesu rozrostowego układu krwiotwórczego, czy też wtórnie, np. w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych.

W 2012 r. Pascale i wsp. opublikowali wynik badania klinicznego z grupami skrzyżowanymi (ang. *crossover study*), które rozpoczęły 22 osoby z rozpoznaną samodzielną nadpłytkowością, do tej pory leczone za pomocą ASA w tabletkach powlekanych w pojedynczej dawce dobowej 100 mg. W ramach badania chorzy otrzymywali przez okres siedmiu dni odpowiednio ASA: (1) w tabletkach powlekanych w pojedynczej dawce dobowej 200 mg; (2) w tabletkach powlekanych w dwóch dawkach po 100 mg na dobę; (3) w tabletkach niepowlekanych w pojedynczej dawce dobowej 100 mg. Stwierdzono, że ASA w tabletkach powlekanych w dwóch dawkach po 100 mg na dobę powodował obniżenie stężenia tromboksanu B₂⁵ (TXB₂) we krwi o 88% (IQR⁶, 78-92%) w porównaniu do pojedynczej dawki dobowej 100 mg w tabletkach powlekanych, podczas gdy lek stosowany w pojedynczej dawce dobowej 200 mg powodował obniżenie stężenia TXB₂ o 39% (IQR, 29-54%). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy wpływem ASA w pojedynczej dawce dobowej 100 mg w postaci tabletek powlekanych oraz niepowlekanych na stężenie TXB₂ we krwi. Stwierdzono, że u chorych stosujących ASA w tabletkach powlekanych w dwóch dawkach po 100 mg dziennie, stężenie TXB₂ we krwi korelowało z liczbą niedojrzałych płytek krwi we krwi obwodowej [22].

8. Interakcje z innymi lekami

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego wraz z innymi lekami może przyczynić się do obniżenia jego skuteczności jako leku przeciwplatekowego. Szczególnie dotyczy to takich leków, jak inhibitory pompy protonowej oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Inhibitory pompy protonowej (np. pantoprazol, omeprazol, lanzoprazol) hamują aktywność H⁺/K⁺-ATPazy odpowiedzialnej za aktywny transport jonów H⁺ do światła żołądka. Mechanizm działania tych leków prowadzi zatem do wzrostu pH w świetle żołądka powyżej wartości liczby przeciwnej do logarytmu dziesiętnego ze stałej dysocjacji kwasu acetylosalicylowego (pK_a = 3,5), co wiąże się ze zwiększeniem odsetka cząsteczek zjonizowanych, które trudniej ulegają wchłanianiu. Wówczas większa część leku przedostaje się ze światła żołądka do światła jelita cienkiego, gdzie ulega hydrolizie katalizowanej przez esterazy. Cały ten proces istotnie zmniejsza biodostępność kwasu acetylosalicylowego po podaniu doustnym. Praktyczne znaczenie opisanego interakcji farmakokinetycznej jest duże, ponieważ inhibitory pompy protonowej często są zalecane chorym o zwiększonym ryzyku powstania nadżerek i owrzodzeń oraz krwawienia z przewodu pokarmowego, którzy stosują ASA ze wskazań sercowo-naczyniowych [8].

⁵ Tromboksan B₂ jest metabolitem tromboksanu A₂.

⁶ IQR (ang. *interquartile range*) – rozstęp międzykwartylowy; wartość IQR jest obliczana jako różnica pomiędzy pierwszym i trzecim kwartylem.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są, z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego, odwracalnymi inhibitorami COX, których selektywność w stosunku do COX-1 i COX-2 jest różna dla poszczególnych substancji. Utworzenie kompleksu przez cząsteczkę niesteroidowego leku przeciwzapalnego z cząsteczką COX-1 uniemożliwia jej acetylację przez ASA. Catella-Lawson i wsp. wykazali, że stopień zahamowania agregacji płytek krwi wynosi $98 \pm 1\%$ gdy 81 mg ASA przyjęto dwie godziny przed przyjęciem 400 mg ibuprofenu, zaś zaledwie $2 \pm 1\%$, gdy takie same dawki leków przyjęto w odwrotnej kolejności. Pomiaru dokonano 24 godziny po przyjęciu pierwszego z wymienionych leków, po 6 dniach stosowania obu leków w odpowiedniej kolejności raz dziennie [23].

9. Czynniki genetyczne

W badaniu, obejmującym 2 413 osób, stwierdzono, że czynniki genetyczne odpowiadają za około 20-30% zdolności płytek krwi do agregacji [24]. Na aktywność płytek krwi wpływa genetycznie uwarunkowana zmienność osobnicza w zakresie struktury wybranych białek istotnych dla funkcji płytek krwi, takich jak między innymi receptory glikoproteinowe GPIIb/IIIa, GPIa/IIa oraz GPVI, czynnik von Willebranda (vWF), COX-1 oraz COX-2, receptory P2Y1 oraz P2Y12, których endogennym agonistą jest ADP, czy też receptor dla TXA₂ [25].

W literaturze wskazywano na związek wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs, ang. *single-nucleotide polymorphisms*) takich genów, jak między innymi *P2RY1*, *P2RY12*⁷, *ITGB3*⁸, *GPIBA*⁹, *ITGA2*¹⁰, *GP6*¹¹, *TBXA2R*¹², *PTGS1*¹³ oraz *PTGS2*¹⁴, z nieprawidłową odpowiedzią na leczenie przeciwplatekowe za pomocą kwasu acetylosalicylowego [26].

Fan i wsp. przeprowadzili badanie, w którym uczestniczyło 479 osób narodowości chińskiej w wieku powyżej 65 lat z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, którzy co najmniej przez miesiąc przed rozpoczęciem badania stosowali ASA w dawce co najmniej 75 mg na dobę. Stwierdzono, że obecność allelu G polimorfizmu rs1330344 genu *PTGS1* wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia oporności na ASA ($p=0,01$), przy czym oporność na ASA musiała być potwierdzona jednocześnie dwiema metodami (tromboelastografia oraz agregometria optyczna) [27].

W innym badaniu brało udział 850 osób narodowości chińskiej z rozpoznaniem udarem niedokrwinnym. U 175 osób (20,6%) stwierdzono oporność na ASA, u 45 (5,3%) cechy pośrednie pomiędzy opornością i wrażliwością, zaś 630 osób (74,1%) nie miało żadnych cech oporności na ASA. Stwierdzono, że osoby posiadające polimorfizm rs3842787CT genu *PTGS1* oraz rs20417CC genu *PTGS2* lub rs3842787CT genu *PTGS1* oraz rs20417GC genu *PTGS2* posiadają istotnie większe ryzyko obniżonej

⁷ Geny *P2RY1* oraz *P2RY12* kodują receptory dla ADP, odpowiednio P₂Y₁ oraz P₂Y₁₂.

⁸ Gen *ITGB3* koduje receptor dla fibrynogenu GP IIb/IIIa.

⁹ Gen *GPIBA* koduje podjednostkę α glikoproteiny GP Ib, współtworzącej receptor dla czynnika von Willebranda.

¹⁰ Gen *ITGA2* koduje receptor dla kolagenu GP Ia/IIa.

¹¹ Gen *GP6* koduje receptor dla kolagenu GP VI.

¹² Gen *TBXA2R* koduje receptor dla tromboksanu A₂.

¹³ Gen *PTGS1* koduje cyklooksygenazę-1.

¹⁴ Gen *PTGS2* koduje cyklooksygenazę-2.

wrażliwości na przeciwplatek działanie ASA w porównaniu z osobami posiadającymi polimorfizm rs3842787CC genu *PTGS1* oraz rs20417GG genu *PTGS2* [28].

Sharma i wsp. przeprowadzili na terenie Indii badanie, w którym uczestniczyło 450 osób z rozpoznaniem udarem niedokrwiennym, a także 440 zdrowych ochotników. Stwierdzono, że obecność allelu C polimorfizmu rs20417 genu *PTGS2* wiąże się z większym ryzykiem „oporności na kwas acetylosalicylowy”. Warto zauważyć, że w tej pracy oporność na ASA zdefiniowano jedynie na podstawie niezadowolającej odpowiedzi klinicznej na leczenie, bez wykonania żadnych badań biochemicznych i czynnościowych w zakresie oceny reaktywności płytek krwi w trakcie leczenia tym lekiem. Oporność na kwas acetylosalicylowy rozpoznano u osób z kolejnym udarem niedokrwiennym w okresie obserwacji, u chorych z niekorzystnym wynikiem oceny w zmodyfikowanej skali Rankina, a także u osób, u których nastąpił zgon, mimo stosowania kwasu acetylosalicylowego [29]. Choć taka metodologia badania nakazuje ostrożność w zakresie interpretacji związku wspomnianego polimorfizmu z opornością na ASA, rozumianą jako zjawisko potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania biochemicznego lub czynnościowego, to warto o nim wspomnieć, ponieważ ukazuje w jak szerokim zakresie rozumiane jest pojęcie „oporność na kwas acetylosalicylowy” w literaturze, co niewątpliwie utrudnia prowadzenie dyskursu naukowego.

Przeprowadzono metaanalizę dotyczącą związku polimorfizmów rs3842787 (genu *PTGS1*), rs20417 (genu *PTGS2*), rs201184269 (genu *ITGA2B*) oraz rs1126643 (genu *ITGA2*) z obniżoną efektywnością leczenia przeciwplatekowego za pomocą ASA. Do metaanalizy włączono dwadzieścia sześć badań, spośród których w siedemnastu brali udział Chińczycy, w siedmiu osoby rasy kaukaskiej, zaś w dwóch populacja mieszana. Stwierdzono, że obecność polimorfizmu rs20417 (genu *PTGS2*) oraz rs1126643 (genu *ITGA2*) wiąże się z obniżoną wrażliwością na leczenie przeciwplatekowe za pomocą ASA, zaś dla dwóch pozostałych badanych polimorfizmów nie stwierdzono istotnej zależności [30].

Wang i wsp. przedstawili wyniki metaanalizy 16 badań klinicznych, w których brało udział łącznie 3 077 osób. Oporność płytek krwi na ASA oceniano za pomocą agregometrii optycznej lub za pomocą aparatu PFA-100 (ang. *platelet function analyzer*). Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy obecnością polimorfizmu *PLA1/A2* w obrębie genu kodującego receptor *GPIIb/IIIa*, a wrażliwością na leczenie przeciwplatekowe za pomocą ASA [31]. Co ciekawe, według przeglądu systematycznego przygotowanego przez Goodmana i wsp. stwierdzono, że obecność polimorfizmu *PLA1/A2* jest w sposób istotny związana z opornością na kwas acetylosalicylowy jedynie u zdrowych ochotników (OR 2,36; 95% CI 1,24-4,49; $p = 0,009$), zaś efekt ten był nieobecny, gdy wzięto pod uwagę jedynie dane pochodzące od osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (OR 1,14; 95% CI 0,84-1,54; $p = 0,40$) [32].

10. Tachyfilaksja

W przeglądzie systematycznym przygotowanym przez Yassin i wsp. wskazano tachyfilaksję jako bardzo rzadką przyczynę obniżenia skuteczności leczenia przeciwplatekowego za pomocą kwasu acetylosalicylowego [33].

Pulcinelli i wsp. opublikowali wynik badania, w którym uczestniczyło 150 osób leczonych kwasem acetylosalicylowym oraz 80 osób leczonych tiklopidyną. Obserwacja trwała 24 miesiące. Wykazano, że długotrwałe stosowanie kwasu acetylosali-

cylowego wiąże się z obniżoną skutecznością terapii. Przed rozpoczęciem terapii odnotowano odsetek agregacji trombocytów pod wpływem kolagenu na poziomie $88,2 \pm 21,8\%$, zaś po 2 miesiącach $37,9 \pm 24,4\%$, a różnica była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Po 6 miesiącach terapii odsetek ten wynosił $46,1 \pm 27,1\%$, zaś po 12 miesiącach $48,7 \pm 27,6\%$, ale różnica w porównaniu z wynikiem po dwóch miesiącach terapii nie była istotna statystycznie. Po 24 miesiącach agregacja płytek krwi pod wpływem kolagenu była na poziomie $61,9 \pm 23,9\%$, a różnica była istotna statystycznie w porównaniu z wynikiem uzyskanym po 2 miesiącach ($p < 0,05$) [34].

11. Uwagi terminologiczne

Należy zwrócić uwagę, że w literaturze można dostrzec nieścisłości w zakresie terminologii związanej z suboptymalną efektywnością terapii przeciwplatekowej za pomocą kwasu acetylosalicylowego. Opisane w niniejszym rozdziale mechanizmy pokazują jak złożony jest problem nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe za pomocą ASA.

Nie zaleca się używania terminu „aspirynooporność”. Termin „oporność na kwas acetylosalicylowy” powinien być zarezerwowany dla przypadków, w których nieprawidłowa odpowiedź płytek krwi została potwierdzona za pomocą badań czynnościowych (agregometria) lub biochemicznych (oznaczenie stężenia w osoczu TXB₂, który jest metabolitem TXA₂). W przypadku, gdy za nieskuteczność leczenia przeciwplatekowego za pomocą kwasu acetylosalicylowego odpowiadają mechanizmy farmakokinetyczne należy posługiwać się terminem „niepełna odpowiedź na leczenie przeciwplatekowe” lub „podwyższona reaktywność płytek pomimo leczenia” [35].

12. Podsumowanie

Kwas acetylosalicylowy jest lekiem przeciwplatekowym powszechnie stosowanym w rutynowej praktyce klinicznej, zwłaszcza we wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych, czyli u osób z już rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Zagadnienie obniżonej skuteczności terapii przeciwplatekowej za pomocą kwasu acetylosalicylowego powinno być brane pod uwagę w codziennej praktyce medycznej. Jak opisano w niniejszym rozdziale, do tego zjawiska mogą prowadzić liczne mechanizmy, w tym czynniki genetyczne oraz zmiany na poziomie procesów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

Wiedza na temat czynników genetycznych związanych z nieskutecznością leczenia przeciwplatekowego za pomocą kwasu acetylosalicylowego jest stosunkowo najlepiej rozwinięta na tle innych mechanizmów. Część badań w tym zakresie nie obejmowała jednak osób rasy kaukaskiej, stąd z dużą ostrożnością należy uogólniać ich wyniki na tę populację. Jak przedstawiono, różni badacze przyjmują odmienne kryteria rozpoznania oporności na kwas acetylosalicylowy. Konieczne są dalsze badania dla lepszego zrozumienia całokształtu tego problemu.

Literatura

1. Gackowski M., Mądra-Gackowska K., Kędziora-Kornatowska K., Koba M., Kośliński P., *Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej u pacjentów geriatrycznych*, Gerontologia Polska, 26, 2018, s. 313-316.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A., *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials*, Lancet, 373(9678), 2009, s. 1849-1860.
3. Pawliczak F., Kasprzak J.D., *Acetylsalicylic acid in 2019: known benefits and new challenges*, Folia Cardiologica, 14(5), 2019, s. 475-482.
4. Paez Espinosa E.V., Murad J.P., Khasawneh F.T., *Aspirin: pharmacology and clinical applications*, Thrombosis, 2012, article ID 173124.
5. Połać I., Boryczka K., Bijak M., Borowiecka M., Wojsiat J., Stetkiewicz T., *Kwas acetylosalicylowy i jego zastosowanie w profilaktyce chorób u kobiet po menopauzie*, Przegląd Menopauzalny, 10(1), 2011, s. 45-49.
6. Jedlitschky G., Greinacher A., Kroemer H.K., *Transporters in human platelets. Physiologic function and impact for pharmacotherapy*, Blood, 119(15), 2012, s. 3394-3402.
7. Massimi I., Ciuffetta A., Temperilli F., Ferrandino F., Zicari A., Pulcinelli F.M., Felli M.P., *Multidrug resistance protein-4 influences aspirin toxicity in human cell line*, Mediators of Inflammation, 2015, article ID 607957.
8. Floyd C.N., Ferro A., *Mechanisms of aspirin resistance*, Pharmacology & Therapeutics, 141(1), 2014, s. 69-78.
9. Mattiello T., Guerriero R., Lotti L.V., Trifirò E., Felli M.P., Barbarulo A., Pucci B., Gazzaniga P., Gaudio C., Frati L., Pulcinelli F.M., *Aspirin extrusion from human platelets through multidrug resistance protein-4-mediated transport: evidence of a reduced drug action in patients after coronary artery bypass grafting*, Journal of the American College of Cardiology, 58(7), 2011, s. 752-761.
10. Temperilli F., Di Franco M., Massimi I., Guarino M.L., Guzzo M.P., Valesini G., Frati L., Pulcinelli F.M., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in-vitro and in-vivo treatment and Multidrug Resistance Protein 4 expression in human platelets*, Vascular Pharmacology, 76, 2016, s. 11-17.
11. Builder J., Landecker K., Whitecross D., Piper D.W., *Aspirin esterase of gastric mucosal origin*, Gastroenterology 73, 1977, s. 15-18.
12. Williams F.M., *Clinical significance of esterases in man*, Clinical Pharmacokinetics, 10, 1985, s. 392-403.
13. Anger K., Kempfert J., Kostelka M., Mohr F.W., Dhein S., *Platelet hyporesponsiveness to acetylsalicylic acid can be transferred by plasma in humans*, Pharmacology, 85, 2010, s. 241-247.
14. Rocca B., Secchiero P., Ciabattini G., Ranelletti F.O., Catani L., Guidotti L., Melloni E., Maggiano N., Zauli G., Patrono C., *Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99(11), 2002, s. 7634-7639.
15. Mitchell J.A., Akarasereenont P., Thiemermann C., Flower R.J., Vane J.R., *Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 90(24), 1993, s. 11693-11697.
16. Gong X., Wang X., Xu Z., Zhu T., Zhang Q., Zhang J., Wang X., Li C., *Over-expression of cyclooxygenase-2 in increased reticulated platelets leads to aspirin resistance after*

- elective off-pump coronary artery bypass surgery*, *Thrombosis Research*, 160, 2017, s. 114-118.
17. Riondino S., Trifirò E., Principessa L., Mascioletti S., Di Renzo L., Gaudio C., Biasucci L. M., Crea F., Pulcinelli F.M., *Lack of biological relevance of platelet cyclooxygenase-2 dependent thromboxane A2 production*, *Thrombosis Research*, 122(3), 2008, s. 359-365.
 18. Begum F., Chowdhury T., *Aspirin to prevent preeclampsia*, *Bangladesh Journal of Obstetrics and Gynecology*, 32(2), 2017, s. 106-116.
 19. Orlandi M., Bartolini G., Belletti B., Spisni E., Tomasi V., *Thromboxane A2 synthase activity in platelet free human monocytes*, *Biochimica et Biophysica Acta* 1215(3), 1994, s. 285-290.
 20. Penglis P.S., Cleland L.G., Demasi M., Caughey G.E., James M.J., *Differential regulation of prostaglandin E2 and thromboxane A2 production in human monocytes: implications for the use of cyclooxygenase inhibitors*, *Journal of Immunology*, 165(3), 2000, s. 1605-1611.
 21. Evangelista V., Manarini S., Di Santo A., Capone M.L., Ricciotti E., Di Francesco L., Tacconelli S., Sacchetti A., D'Angelo S., Scilimati A., Sciulli M.G., Patrignani P., *De novo synthesis of cyclooxygenase-1 counteracts the suppression of platelet thromboxane biosynthesis by aspirin*, *Circulation Research*, 98(5), 2006, s. 593-595.
 22. Pascale S., Petrucci G., Dragani A., Habib A., Zaccardi F., Pagliaccia F., Pocaterra D., Ragazzoni E., Rolandi G., Rocca B., Patrono C., *Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target*, *Blood*, 119(15), 2012, s. 3595-3603.
 23. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C., Cucchiara A.J., DeMarco S., Tournier B., Vyas S.N., FitzGerald G.A., *Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin*, *New England Journal of Medicine*, 345(25), 2001, s. 1809-1817.
 24. O'Donnell C.J., Larson M.G., Feng D., Sutherland P.A., Lindpaintner K., Myers R.H., D'Agostino R.A., Levy D., Tofler G.H., *Framingham Heart Study, Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study*, *Circulation*, 103(25), 2001, s. 3051-3056.
 25. Du G., Lin Q., Wang J., *A brief review on the mechanisms of aspirin resistance*, *International Journal of Cardiology*, 220, 2016, s. 21-26.
 26. Ferreira M., Freitas-Silva M., Assis J., Pinto R., Nunes J.P., Medeiros R., *The emergent phenomenon of aspirin resistance: insights from genetic association studies*, *Pharmacogenomics*, 21(2), 2020, s. 125-140.
 27. Fan L., Cao J., Liu L., Li X., Hu G., Hu Y., Zhu B., *Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease*, *Gerontology*, 59(2), 2013, s. 122-131.
 28. Yi X., Cheng W., Lin J., Zhou Q., Wang C., *Interaction between COX-1 and COX-2 variants associated with aspirin resistance in Chinese stroke patients*, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(9), 2016, s. 2136-2144.
 29. Sharma V., Kaul S., Al-Hazzani A., Alshatwi A.A., Jyothy A., Munshi A., *Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance*, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 35(1), 2013, s. 95-99.
 30. Weng Z., Li X., Li Y., Lin J., Peng F., Niu W., *The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis*, *PLoS One*, 8(11), 2013, e78093.
 31. Wang J., Liu J., Zhou Y., Wang F., Xu K., Kong D., Bai J., Chen J., Gong X., Meng H., Li C., *Association among P1A1/A2 gene polymorphism, laboratory aspirin resistance and clinical outcomes in patients with coronary artery disease: An updated meta-analysis*, *Scientific Reports*, 9(1), 2019, s. 13177.

32. Goodman T., Ferro A., Sharma P., *Pharmacogenetics of aspirin resistance. A comprehensive systematic review*, British Journal of Clinical Pharmacology, 66(2), 2008, s. 222-232.
33. Yassin A.S., Abubakar H., Mishra T., Subahi A., Hartman M., Ahmed A., Ibrahim W., Singh M., Pahuja M., *Aspirin resistance: cardiovascular risk game changer*, American Journal of Therapeutics, 26(5), 2019, s. 593-599.
34. Pulcinelli F.M., Pignatelli P., Celestini A., Riondino S., Gazzaniga P.P., Violi F., *Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients*, Journal of the American College of Cardiology, 43(6), 2004, s. 979-984.
35. Postuła M., Kapłon-Cieślicka A., Rosiak M., Filipiak K.J., *Nieprawidłowa odpowiedź na kwas acetylosalicylowy – definicje i zasady postępowania w świetle poznanych czynników ryzyka*, Kardiologia Polska, 66(10, supl. 3), 2008, s. 326-331.

Mechanizmy prowadzące do nieskuteczności terapii przeciwplatekowej za pomocą kwasu acetylosalicylowego

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy jest podstawowym lekiem przeciwplatekowym, powszechnie stosowanym w rutynowej praktyce klinicznej, zwłaszcza w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Mechanizm działania leku polega na zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy-1 (COX-1) w płytkach krwi w wyniku nieodwracalnej acetylacji reszty serylowej, co uniemożliwia syntezę tromboksanu w obrębie trombocytów. Tromboksan jest eikozanoidem o działaniu wazokonstrykcyjnym i proagregacyjnym. Stwierdzono jednak, że u części chorych efekt terapii przeciwplatekowej za pomocą kwasu acetylosalicylowego jest suboptymalny. Celem niniejszej publikacji jest przedstawienie najważniejszych informacji na temat mechanizmów, które mogą prowadzić do nieskuteczności leczenia przeciwplatekowego za pomocą kwasu acetylosalicylowego. Opiszano takie mechanizmy, jak transport aktywny przez białko MRP4, metabolizm kwasu acetylosalicylowego przez esterazy, synteza tromboksanu niezależna od COX-1, synteza COX-1 *de novo*, przyspieszony obrót płytek krwi, interakcje z innymi lekami, a także rolę czynników genetycznych. Opiszano znaczenie terminów „oporność na kwas acetylosalicylowy” oraz „podwyższona reaktywność płytek pomimo leczenia”.

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, oporność, cyklooksygenaza, tromboksan

Mechanisms leading to the ineffectiveness of the antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid

Abstract

Acetylsalicylic acid is one of the most important antiplatelet drugs commonly used in routine clinical practice, especially in the secondary prevention of cardiovascular events. The mechanism of action of the drug is based on the inhibition of cyclooxygenase-1 (COX-1) activity in platelets as a result of irreversible acetylation of the seryl residue, which prevents thromboxane synthesis within thrombocytes. Thromboxane is an eicosanoid with vasoconstrictive and pro-aggregating activity. However, it was found that in some patients the effect of antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid is suboptimal. The aim of this publication is to provide the most important information on the mechanisms that may lead to the failure of antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid. Mechanisms such as active transport by MRP4 protein, metabolism of acetylsalicylic acid by esterases, COX-1-independent synthesis of thromboxane, *de novo* COX-1 synthesis, accelerated platelet turnover, drug interactions, and the role of genetic factors have been elucidated. The meaning of the terms "resistance to acetylsalicylic acid" and "increased platelet reactivity despite treatment" have been described.

Keywords: acetylsalicylic acid, resistance, cyclooxygenase, thromboxane

S-nitrozacja jako jedna ze ścieżek sygnalizacji tlenu azotu

1. Wprowadzenie

W ostatnich dziesięcioleciach tlenek azotu (NO) cieszy się coraz większym zainteresowaniem wśród badaczy ze względu na jego szerokie spektrum bioaktywności. Od momentu, gdy Furchgott, Ignarro i Murad odkryli tlenek azotu jako cząsteczkę sygnałową w układzie sercowo-naczyniowym (za co w 1998 roku przyznano Nagrodę Nobla), poczyniono krok milowy w kierunku rozwikłania ścieżki biochemicznej tego „czynnika rozluźniającego pochodzenia śródbłonkowego” (ang. *endothelium-derived relaxing factor*, EDRF) [1]. Według pierwotnej koncepcji NO był postrzegany jako swobodnie dyfundująca cząsteczka gazu. Teraz jednak wiadomo, że jego synteza ma miejsce w wyspecjalizowanych komórkach, a udział sygnalizacyjny jest ściśle regulowany przez system syntaz i reduktaz oraz aktywność jednego z głównych receptorów NO, cyklicznego guanylanowego (sGC). Aktywowany enzym sGC syntezuje przekaźnik cykliczny guanozyl-3',5'-monofosforan (cGMP), który jest aktywatorem kinazy białkowej oraz kanałów wapniowych, doprowadzając do skurczu naczyń krwionośnych i wieńcowych [2]. Uważa się, że regulacyjne działanie NO jest bezpośrednie i obejmuje normalizację ciśnienia krwi poprzez odpowiedź wazorelaksacyjną, hamowanie agregacji płytek krwi, neurotransmisję i udział w procesach przeciwzapalnych. Z drugiej strony jednak przypisuje się mutagenne i degradacyjne działanie produktom jego reakcji z reaktywnymi formami tlenu (RFT), które wyzwalają stres nitrozacyjny. Taki dualistyczny charakter NO sprawia, że jest on zarówno celem terapeutycznym, jak i czynnikiem patofizjologicznym [3-7].

2. Źródło tlenu azotu

Biosynteza NO w organizmie zachodzi dzięki katalitycznej reakcji z udziałem grupy enzymów nazywanych syntazami tlenu azotu (NOS). Ze względu na mechanizm aktywacji NOS dzielą się na dwie główne grupy: konstytutywne (aktywność zależna od udziału Ca^{2+} i kalmodyliny) oraz indukowalne. Uwzględniając zdywersyfikowane funkcje fizjologiczne NO, wyróżniamy trzy główne izoformy tych enzymów, nazwane według ich aktywności lub typu tkanki, w której zostały po raz pierwszy opisane [8]. Syntaza neuronalna (nNOS, NOS I), występująca w tkankach nerwowych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, i endotelialna (eNOS, NOS III), obecna w naczyniach krwionośnych, syntezują NO w odpowiedzi na wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia. Ekspresja syntazy indukowalnej (iNOS, NOS II), wchodzącej w skład komórek układu odpornościowego i układu sercowo-naczyniowego, jest niezależna od Ca^{2+} . Wszystkie izoformy katalizują zależną od fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH) reakcję pięcioelektronowej oksydacji L-argininy

¹ anna.wadolek@doctoral.uj.edu.pl, Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński.

² Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński.

z wytworzeniem NO i aminokwasu L-cytruliny. Pod względem budowy syntazy są homodimerami, a każda podjednostka zawiera jeden mononukleotyd flawinowy (FMN), jeden dinukleotyd flawinoadeninowy (FAD), tetrahydrobiopterynę (BH_4) i jeden ko-faktor hemowy. Reakcja syntezy jest dwuetapowa, w pierwszym etapie NOS hydroksyluje przyłączoną do grupy BH_4 L-argininę do N-hydroksy-L-argininy. Następnie w części hemowej elektrony są wykorzystywane do redukcji i aktywacji O_2 oraz do utleniania L-argininy do L-cytruliny i NO [6]. Tempo produkcji NO z L-Arg przez syntazy jest limitowane stałą szybkości reakcji (K_m) enzymu. Mimo że w warunkach normalnych wewnątrzkomórkowe stężenie aminokwasu znacząco przekracza wartość K_m , liczne badania wykazały, że suplementacja arginina (zarówno w stanach chorobowych, jak i u osób zdrowych) powodowała zwiększone uwalnianie NO i rozkurcz naczyń obwodowych [9]. Zjawisko to zostało nazwane „paradoksem argininy” i jest tłumaczone m.in. stymulowaniem uwalniania insuliny [10], możliwością istnienia inhibitora eNOS powodującego zwiększone zapotrzebowanie na L-Arg [11], interakcją argininy i hamowaniem działania endogennych antagonistów eNOS (takich jak asymetryczna dimetyloarginina [12, 13]) lub obecnością konkurencyjnego enzymu – arginazy – która może odgrywać ważną rolę w regulacji dostępności L-Arg jako kluczowego substratu dla syntezy NO [14].

3. Biosynteza S-nitrozotiole

Reakcja S-nitrozacji to potranslacyjna modyfikacja cysteinowej grupy tiolowej polegająca na jednoelektronowym utlenieniu NO, a następnie utworzeniu wiązania kowalencyjnego między grupą $-SH$ i NO^+ . Zachodzi w warunkach fizjologicznego pH i wymaga obecności akceptora elektronów (np. jonów metali przejściowych) oraz tlenu, aby zwiększyć stopień utlenienia NO. Po utworzeniu S-nitrozotiole biorą natychmiastowy udział w procesach sygnalizacyjnych lub są transferowane do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Wyróżnia się różne ścieżki tworzenia nitrozotiole – powstają poprzez: autooksydację NO do tritlenku diazotu (N_2O_3), rekombinowaną reakcję rodnikową pomiędzy NO i rodnikiem tiolowym, na drodze katalizy jonami metali przejściowych albo na drodze trans-S-nitrozacji [15]. W pierwszym przypadku NO reaguje z tlenem, a powstający produkt pośredni – dwutlenek azotu (NO_2) – reaguje z NO, tworząc N_2O_3 . Sumaryczna kinetyka reakcji określana jest jako drugorzędowa dla NO i pierwszorzędowa dla O_2 [16], a szybkość tej reakcji wzrasta w środowiskach hydrofobowych, w szczególności takich jak membrany, czyli dominujące lokalizacje NOS I-III [17]. Istnieją doniesienia o autokatalitycznej nitrozacji grup cysteinowych i tryptofanowych albuminy z uwagi na liczne mikrośrodowiska hydrofobowe w strukturze białka. Ponieważ zarówno NO, jak i tlen są hydrofobowe, wykazano w tych rejonach wzrost ich lokalnego stężenia, co może prowadzić do przesunięcia równowagi procesu w kierunku tworzenia produktu [18, 19]. Cząsteczka N_2O_3 chętnie reaguje z wodą, prowadząc do utworzenia NO_2^- , ale też z tiolami, tworząc nitrozotiole. Inną możliwą ścieżką syntezy jest wieloetapowa reakcja rodnikowa. Tutaj istnieje kilka hipotez co do mechanizmu jej przebiegu. Pierwsza opiera się na teorii, że NO_2 , powstały w wyniku utlenienia NO, reaguje z tiolem, czego efektem jest utworzenie rodnika tiolowego ($R-S\bullet$) i azotynu. Następnie NO reaguje z rodnikiem tiolowym, tworząc nitrozotiol. Druga hipoteza zakłada bezpośrednią reakcję NO z rodnikiem tiolowym, powstającym we wcześniejszym etapie. Trzecia teoria zakłada redukcję

tlenu przez domniemany rodnik pośredni (RSNOH) utworzony w wyniku bezpośredniego połączenia NO i tiolu. W literaturze istnieją dowody doświadczalne na istnienie wszystkich trzech mechanizmów oparte na badaniach kinetycznych, stechiometrycznych i zmiataczach [2, 20, 21].

Kolejną możliwą ścieżką tworzenia nitrozotiole jest reakcja katalizowana metaloenzymami, w której NO utlenia się do NO^+ na jonach metali przejściowych (takich jak Cu^{2+} i Fe^{3+}) w centrum katalitycznym, a następnie jego reakcja z tiolem. Taki schemat obecny jest w procesie autonitrozacji βCys93 hemoglobiny [22] czy tworzenia S-nitrozoglutationu (GSNO) przez ceruloplazminę lub cytochrom c [20]. O podobny mechanizm opiera się tworzenie kompleksów dinitrozylo-żelazowych (DNIC) z NO. DNIC powstają podczas reakcji NO z Fe (II) w obecności niskocząsteczkowych tioli, aminokwasów, peptydów lub białek (poprzez ich reszty cysteinowe i histydynowe) [23]. Następnie, w środowisku o wyższej zawartości tlenu, część wolnego NO jest utleniana, a powstające tlenki azotu lub nadtlenoazotyny destabilizują DNIC. W rezultacie NO uwolnione z DNIC inicjują utworzenie się S-nitrozotiole [24]. Analogiczny schemat reakcji wskazano w pracy z tiolowymi kompleksami cynku. NO w warunkach tlenowych tworzy NO_2 , zdolny do nitrozowania tiolanu cynku *in vivo* [25]. Selektywność S-nitrozacji jest biologicznie modyfikowana w kolejnych reakcjach transnitrozacji, czyli odwracalnej reakcji drugiego rzędu pomiędzy nitrozotiolem i tiolem. Transnitrozacja przebiega przez nukleofilowy atak anionu tiolanowego na atom nitrozotiolowego azotu o ogólnym mechanizmie typu SN_2 z utworzeniem produktu przejściowego [26-27]. Ten typ reakcji może przebiegać zgodnie z dwoma możliwymi scenariuszami: transnitrozacja Cys-do-Cys lub Metal-do-Cys [2, 7, 21]. Za pośrednictwem metali przejściowych grupa NO może być transferowana wewnątrzcząsteczkowo lub międzycząsteczkowo. Przykładowo w hemoglobinie NO jest przenoszony z żelaza hemowego do sąsiednich tioli cysteinowych, podczas gdy koordynowane na żelazowym centrum aktywnym cytochromu c może transferować do oddziałującego glutationu [22, 28]. Transnitrozylazy Cys-do-Cys są najczęściej białkami lub niskocząsteczkowymi związkami -SNO zaangażowanymi w transfer grupy NO pomiędzy dwiema grupami cysteinowymi [7, 29]. Jak dotąd zidentyfikowano mniej niż 10 S-nitrozylaz i dowiedziono, że tylko określone cysteiny są celem S-nitrozacji. Głównymi ograniczeniami selektywnego transferu NO są fizyczna odległość oraz specyfika otoczenia między donorem a akceptorem. Spekuluje się, że fizyczna asocjacja dwóch białek wyzwała zmianę konformacyjną, umożliwiając tiolowemu akceptorowi utworzenie anionu tiolanowego (RS^-), który następnie atakuje grupę nitrozową donora [30].

4. Katabolizm S-nitrozotiole

Następnym ważnym etapem NO-zależnej sygnalizacji jest uwolnienie grupy nitrozowej z S-nitrozotiole. Przyjmuje się, że ta modyfikacja jest formacją labilną, a jej średni poziom komórkowy jest kontrolowany przez równowagę między S-nitrozacją i denitrozylacją. Podczas gdy reakcja syntezy S-nitrozotiole jest na ogół niezależna enzymatycznie, proces rozpadu wiązania S-NO może nastąpić samorzutnie lub z katalitycznym udziałem denitrozylaz [31]. Opisanych zostało wiele badań nad spontaniczną dekompozycją S-nitrozotiole pod wpływem działania biologicznie aktywnych reduktorów (glutation, kwas askorbinowy), reaktywnych form tlenu, promieniowania UV, ciepła i jonów metali przejściowych. Ta łatwość oddziaływania czynników

zewewnętrznych na destabilizację RSNO stanowi potencjalny czynnik ryzyka prowadzący do powstania stanów patofizjologicznych powiązanych z rozregulowaną gospodarką szlaku sygnalizacyjnego NO [3-36]. Druga, biologicznie regulowana, ścieżka rozpadu S-nitrozotioili następuje z udziałem enzymów nazywanych denitrolazami. Denitrolazy katalizują rozpad wiązania NO z tiolową grupą cysteinową głównie w celu kontroli transdukcji sygnału, ale także do łagodzenia stresu nitrozacyjnego lub jako mechanizm samoobrony makrofagów, które wykorzystują produkcję NO i reaktywne formy azotu (RFA) jako broń przeciwdrobnoustrojową, przed S-nitrozacją ich białek przy jednoczesnym utrzymaniu stresu nitrozacyjnego w fagosomach. Wyróżnia się dwa główne mechanizmy enzymatyczne denitrozylacji – układ reduktazy tioredoksyny (TrxR) i reduktazy GSNO (GSNOR). GSNOR jest głównym czynnikiem metabolizującym GSNO w tkankach ssaków [37]. Katalizuje denitrozylację GSNO w kierunku utworzenia glutationosulfonamidu (GSSG) z wykorzystaniem NADH, jako donora elektronów, do przeprowadzenia dwuelektronowej reakcji redukcji. Cykl kończy się, gdy GSSG jest redukowany przez reduktazę glutationu i NADPH do GSH [38, 39]. Pomimo że GSNOR nie wykazuje bezpośredniego oddziaływania z białkowymi nitrozotioilami, to jednak w badaniu przeprowadzonym na myszach, w którym indukowano nokaut GSNOR, zaobserwowano zwiększony poziom wysoko- i niskocząsteczkowych nitrozotioili, tłumaczony utrzymanym stanem równowagi przez transnitrozację Cys-do-Cys [40]. Drugim, dobrze poznanym, mechanizmem działania enzymów katalizujących denitrozylację jest układ tioredoksyny (Trx)/reduktaza tioredoksyny (TrxR). Jego działanie skierowane jest głównie na wysokocząsteczkowe białka nitrozylowe, takie jak eNOS, kaspazy, białkowa fosfataza czy białko wrażliwe na N-etylomaleimid [7, 21, 28, 30]. Trx wykorzystuje jako centrum katalityczne reszty Cys32 i Cys35 w stanie zredukowanym, poprzez które tworzy mostek disiarczkowy z substratem – białkiem SNO, umożliwiając uwolnienie NO (w postaci NO⁻). Następnie tworzy się wewnątrzcząsteczkowe wiązanie dwusiarczkowe między Cys32 i Cys35, zastępując międzycząsteczkowy dwusiarczek. Reduktaza tioredoksyny (TR) jest odpowiedzialna za przywrócenie zredukowanego stanu tych cystein poprzez redukcję zależną od NADPH [7, 21, 28, 30]. Hamowanie TrxR skutkuje wzrostem poziomu znitrozowanego białka oraz utlenionego miejsca aktywnego tioredoksyny i dlatego sugeruje się, że zaburzenie pracy Trx odgrywa rolę w wielu chorobach lub może służyć jako cel terapeutyczny [41]. Istnieją w literaturze również doniesienia o pośrednim udziale enzymów w procesach denitrozylacji. Wykazano, że za rozkład GSNO może również odpowiadać transpeptydaza γ -glutamylowa (γ -GT, GGTP). Enzym (przede wszystkim zaangażowany w metabolizm glutationu) hydrolizuje resztę γ -glutamylową GSH, prowadząc do utworzenia cysteinyloglicyny (CG-SH). Analogiczna reakcja, z użyciem GSNO jako substratu, skutkuje powstaniem S-nitrozocysteinyloglicyny (CG-SNO) [42]. W badaniach autorstwa Dahboual i innych pokazano, że ta forma nitrozotransportera jest znacznie mniej stabilna od formy GSNO i w szczególności w obecności jonów metali przejściowych (takich jak Cu²⁺ i Fe³⁺) ulega łatwej dekompozycji z uwolnieniem NO[•], indukując wazorelaksacyjny efekt aorty [43].

5. Patofizjologia szlaku sygnalizacyjnego

Rola S-nitrozotoli i S-nitrozacji została szeroko zbadana w licznych pracach przeglądowych i metaanalizach. Przedstawiono ich znaczenie prozdrowotne oraz zaproponowano wiele ścieżek z ich udziałem jako cel terapeutyczny, w szczególności w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego czy zaburzeń odpowiedzi układu odpornościowego. Omówiona w niniejszej pracy, złożona i wieloetapowa, ścieżka NO-zależnej sygnalizacji jest narażona na zaburzenia równowagi jej działania w wyniku przebiegu stanów patofizjologicznych wynikających z procesów chorobowych lub stosowanej terapii lekowej. Wielowymiarowe działanie NO sprawia, że takie odstępstwa od normy mogą generować pogłębienie się tych stanów patologicznych lub wywoływać nowe jednostki chorobowe.

Jednym z wielu potencjalnych czynników ryzyka prowadzących do zaburzeń szlaku sygnałowego jest zwiększona inhibicja syntaz tlenu azotu. Wykazano, że działanie wszystkich trzech głównych izoform NOS może być selektywnie zahamowane przez analogi L-argininy, takie jak asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) [44]. ADMA jest naturalnie występującym produktem metabolicznym powstającym w wyniku metylacji reszt argininowych w białkach przez enzymy metylotransferazy argininowe białek (PRMT). Istnieją dwa różne typy PRMT – typ I, w wyniku którego powstaje ADMA oraz typ II, w wyniku którego powstaje symetryczna dimetyloarginina (SDMA) [45]. PRMT typu I jest aktywowana przez utlenione lipoproteiny o małej gęstości (LDL) i podwyższone naprężenie ścinające. Jej zwiększony poziom jest odpowiedzialny za zmniejszoną syntezę NO oraz zwiększoną produkcję rodników ponadtlenkowych (O_2^{\bullet}), co w konsekwencji pogłębia stan upośledzenia funkcji śródbłonna [46]. Jako że w wielu badaniach skorelowano podwyższony poziom ADMA w osoczu u osób z występującymi hipercholesterolemią, miażdżycą, nadciśnieniem, przewlekłą niewydolnością serca, cukrzycą i przewlekłą niewydolnością nerek, sugeruje się, że ADMA jest nowym markerem ryzyka chorób układu krążenia [47]. Innym kluczowym regulatorem syntaz tlenu azotu jest tetrahydrobiopteryna (BH_4), która działa jako kofaktor odpowiedzialny za strukturalne wzmocnienie tworzenia dimeru oraz sprzężoną hydroksylację L-Argininy z hemowo-tlenowym związkiem pośrednim [48]. Zwiększony poziom utlenionej formy BH_4 przy nadciśnieniu, urazie niedokrwienno-reperfuzyjnym czy cukrzycy przypisywany jest podwyższonym markerom stanu stresu oksydacyjnego. Takie obniżenie biodostępności kofaktora powoduje, że enzymy NOS katalizują syntezę rodników ponadtlenkowych (O_2^{\bullet}) zamiast NO. W rezultacie dysfunkcja śródbłonna i naczyń jest pogłębiona przez syntazy endotelialne, a leukocyty, odgrywające fundamentalną rolę w miażdżycy tętnic oraz stanowiące główne miejsce ekspresji iNOS, mogą wykazywać działanie prozapalne [47, 49-51].

Przeciwną deregulacją pracy syntaz tlenu azotu charakteryzują się choroby wywołujące silną odpowiedź immunologiczną organizmu. Prozapalne cytokiny aktywują iNOS w monocytach, makrofagach i innych komórkach układu odpornościowego, które uwalniają NO w wysokich stężeniach, a jego aktywność skoncentrowana jest przede wszystkim na bezpośrednim i toksycznym oddziaływaniu na patogen. Dodatkowo może wpływać na regulację wzrostu i śmierci komórek odpornościowych i zapalnych, ponieważ NO w wysokich stężeniach wywołuje efekty proapoptyczne, a jednocześnie poprzez S-nitrozylację kaspaz może stać się inhibitorem tego procesu

[6, 52]. Wykazano, że przewlekła i zaburzona odpowiedź odpornościowa organizmu może prowadzić do nadprodukcji NO, a w konsekwencji nawet do 1000-krotnego przekroczenia jego fizjologicznego stężenia [53]. Skutkuje to pogłębieniem stanu zapalnego (poprzez uszkodzenie tkanek i komórek śródbłonna, w którym pośredniczą reaktywne formy tlenu, takie jak anion nadtlenkowy i rodnik hydroksylowy), miejscowym skurczem naczyń i podwyższonym oporem naczyniowym oraz agregacją i wzrostem płytek krwi [54]. W badaniach skorelowano nadreaktywność iNOS z nadmiernym złuszczeniem komórek nabłonka oskrzeli u pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną [55, 56]. Wśród osób z astmą lub zapaleniem płuc wykazano paradoksalnie występujące nadciśnienie płucne związane z upośledzoną pracą eNOS przy jednoczesnym wzroście stężenia wydychanego NO z powodu zwiększonej ekspresji iNOS [57-59]. W pojawiających się coraz częściej badaniach nad patogenezą chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, stwardnienie zanikowe boczne, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona czy stwardnienie rozsiane, wskazuje się, że zaburzenie równowagi NO i wywołany stan stresu nitrozacyjnego przyczynia się do progresji tych stanów zapalnych. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że komórki glejowe w ośrodkowym układzie nerwowym mogą wytwarzać NO *in vivo* w odpowiedzi na stymulację cytokinami i że w tym procesie pośredniczy izoforma iNOS. Podejrzewa się, że występujący u osób z chorobą Alzheimera podwyższony poziom znitrozowanych białek dynamino-podobnych sprzyja dimeryzacji amyloidów i rozszczepieniu mitochondriów, prowadząc do trwałych uszkodzeń neuronów. Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Abramsa i innych wskazano, że nadaktywność syntaz NO sprzyja nitrozacji apolipoprotein (kluczowy czynnik ryzyka demencji starczej), prowadząc do zmian konformacyjnych skutkujących utratą wiązania z receptorami LDL [60-63].

Występowanie niektórych chorób wiąże się ze zmianami w obrębie wybranych parametrów, których skutkiem może być oddziaływanie na homeostazę szlaku sygnalizacyjnego NO. Jako że wzmożone ekspresja lub inhibicja enzymów produkujących NO niosą niebezpieczeństwo pogłębienia stanów patofizjologicznych, utrzymanie równowagi pracy NOS może stanowić kierunek terapeutyczny. Jednym z potencjalnych czynników ryzyka może być zaburzenie biodostępności S-nitrozotiołu w miejscach docelowych. Tachyfilaksja nitratów wynikająca ze stosowanej terapii lekowej nitrogliceryną lub azotanami jest istotnym problemem klinicznym. Chociaż leki te wykazują wysoką skuteczność w profilaktyce i leczeniu choroby wieńcowej, u niektórych pacjentów wykazano rozwiniętą tolerancję naczyniową, z czasem zmniejszającą ich działanie terapeutyczne. Zakłada się, że jest ona następstwem wzmożonej oksydacji grup tiolowych w receptorach, a niedobór grup sulfhydrylowych prowadzi do zmniejszonego wytwarzania nitrozotiołu, uwalniania NO i w konsekwencji zmniejszenia aktywacji sGC. Dodatek L-cysteiny lub N-acetylocysteiny odwraca tolerancję azotanów i przywraca aktywację cGMP, wzmagając hipotensyjne działanie nitrogliceryny [64, 65].

Postępującemu schorzeniu może towarzyszyć zachwianie wydzielania związków bioaktywnych, często określanych jako markery danego przypadku chorobowego. Część z nich nie jest obojętna wobec reaktywnych S-nitrozotiołu, stwarzając ryzyko zaburzenia ich stabilności poprzez niekontrolowane uwolnienie NO poza miejscem docelowym lub ograniczenie możliwości transnitrozacji. W obszernym przeglądzie

literaturowym zwrócono uwagę na silną korelację wzrostu stężenia enzymu gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) z niewydolnością i arytmia serca, nadciśnieniem i miażdżycą [66]. Z badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym wynika, że właściwości enzymatyczne GGTP mogą być ukierunkowane na hydrolizę S-nitrozoglutationu prowadzącą do powstania mniej stabilnej jednostki – S-nitrozocysteinyloglicyny – której rozpad wywoływał efekt wazorelaksacyjny aorty szczurów [42, 43]. Analogiczne ryzyko niesie za sobą zwiększona aktywność oksydazy ksantynowej (XOR) wśród pacjentów z cukrzycą. W badaniu klinicznym Matsushita wykazano zależność pomiędzy aktywnością XOR i stężeniem nadtlenu w osoczu a postępującą chorobą sercowo-naczyniową i poddano pod dyskusję potencjalną ścieżkę tworzenia schorzenia [67]. Jedną z możliwych odpowiedzi może kryć się w badaniach przeprowadzonych przez Trujillo i innych, z których wynika, że oksydaza ksantynowa wykazuje silne powinowactwo wobec niskocząsteczkowych nitrozotoli (GSNO, CysNO), katalizując ich rozpad na drodze ponadtlenkowo zależnej i w warunkach bez-tlenowych [68]. Przeciwny efekt do omówionych reduktaz wykazuje wzrost stężenia cerulopazminy w osoczu krwi następujący w wyniku hipercholesterolemii, która jest ważnym czynnikiem ryzyka miażdżycy. Synteza ceruloplazminy jest regulowana w górę jako odpowiedź ostrej fazy w stanie zapalnym, a ten jest ważnym składnikiem procesu miażdżycowego [69]. Niedawno zasugerowano, że ceruloplazmina wykazuje również silną aktywność katalityczną w stosunku do syntezy RSNO [70]. W badaniu przeprowadzonym przez Moriel i innych potwierdzono zwiększony poziom RSNO i azotanów u pacjentów ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią. Podejrzewa się, że zwiększone powstawanie nadtlenuazotynu podczas rozkładu RSNO przyczynia się do upośledzenia funkcji śródbłonna, pogłębiając odpowiedź prozapalną [71]. Inny rodzaj dysfunkcji szlaku sygnalizacyjnego NO może zostać wywołany przez czynnik zewnętrzny, taki jak zawieszony pył miejski. Dla osób o zdiagnozowanych zaburzeniach funkcjonowania układu krążeniowo-sercowego, oddechowego lub odpornościowego zanieczyszczenie powietrza może stanowić istotny czynnik ryzyka wobec postępu choroby. Faza pyłu miejskiego o średnicy < 2,5 µm przenika ściany naczyń krwionośnych i oddziałuje z cząsteczkami biologicznie aktywnymi. Przeprowadzono badania potwierdzające, że zawarte w pyłe jony metali przejściowych (w szczególności miedzi i żelaza) destabilizują gospodarkę niskocząsteczkowych nitrozotoli poprzez niekontrolowane uwolnienie NO lub utworzenie stabilnych kompleksów dinitrozylowo-żelazowych, ograniczając tym samym ich biodostępność w miejscu docelowym [34].

6. Podsumowanie

W tym przeglądzie zreferowaliśmy biochemię szlaku sygnalizacyjnego NO w kontekście jego biosyntezy, transportu i znaczenia fizjologicznego. Szerokie spektrum oddziaływania w organizmie sprawia, że jest on coraz częściej omawiany jako potencjalny kierunek kliniczny, a zaburzenie równowagi na którymkolwiek z etapów tego mechanizmu może wywołać niepożądany efekt kliniczny. Wieloetapowa ścieżka NO-zależnej sygnalizacji jest wrażliwa na zachwiania homeostazy wynikające z toczącego się stanu patofizjologicznego, a reaktywny charakter NO może stanowić czynnik ryzyka generujący pogłębienie tych stanów lub wywoływać nowe jednostki chorobowe.

Podziękowania

A. Wądołek dziękuje za dofinansowanie w ramach projektu InterDokMed numer POWR.03.02.00-00-I013/16.

Literatura

1. Furchgott R.F., Cherry P.D., Zawadzki J.V., Jothianandan D., *Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries*, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1984, 6, s. 336-43.
2. Fernando V., Zheng X., Walia Y., Sharma V., Letson J., Furuta S., *S-nitrosylation: An emerging paradigm of redox signaling*, Antioxidants, 8(9), 2019, s. 404.
3. Carver J., Doctor A., Zaman K., Gaston B., *S-nitrosothiol formation*, Methods Enzymol., 396(05), 2005, s. 95-105.
4. Davis H.F., *The Chemistry of S-nitrosothiols*, Accounts of Chemical Research, 32(10), 1999, s. 869-76.
5. Williams D.L.H., Noble D.R., *Formation and reactions of S-nitroso proteins*, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1, 2001, s. 13-7.
6. Förstermann U., Sessa W.C., *Nitric oxide synthases: Regulation and function*, European Heart Journal, 33(7), 2012, s. 829-837.
7. Anand P., Stamler J.S., *Enzymatic mechanisms regulating protein S-nitrosylation: implications in health and disease*, Journal of Molecular Medicine, 90(3), 2012, s. 233-244.
8. Giustarini D., Milzani A., Colombo R., Dalle-Donne I., Rossi R., *Nitric oxide and S-nitrosothiols in human blood*, Clinica Chimica Acta, 330(1-2), 2003, s. 85-98.
9. Kurz S., Harrison D.G., *Insulin and the arginine paradox*, Journal of Clinical Investigation, 99(3), 1997, s. 369-370.
10. Giugliano D., Marfella R., Verrazzo G., Acampora R., Coppola L., Cozzolino D., *The vascular effects of L-arginine in humans. The role of endogenous insulin*, Journal of Clinical Investigation, 99(3), 1997, s. 433-438.
11. Sessa W.C., Hecker M., Mitchell J.A., Vane J.R., *The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: L-glutamine inhibits the generation of L-arginine by cultured endothelial cells*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 87(21), 1990, s. 8607-8611.
12. Surdacki A., Nowicki M., Sandmann J., Tsikas D., Boeger R.H., Bode-Boeger S.M., *Reduced Urinary Excretion of Nitric Oxide Metabolites and Increased Plasma Levels of Asymmetric Dimethylarginine in Men with Essential Hypertension*, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 33(4), 1999, s. 652-658.
13. Harrison D.G., *Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction*, Journal of Clinical Investigation, 100(9), 1997, s. 2153-2157.
14. Treuer A.V., Gonzalez D.R., *Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health – from molecular mechanisms to therapeutic opportunities*, Molecular Medicine Reports, 11(3), 2015, s. 1555-1565.
15. Keszler A., Zhang Y., Hogg Neil, *The Reaction between Nitric Oxide, Glutathione and Oxygen in the Presence and Absence of Protein. How are S-Nitrosothiols Formed?* Free Radical Biology and Medicine, 23(1), 2012, s. 1-7.
16. Lim Ch.H., Dedon P.C., Deen W.M., *Kinetic Analysis of Intracellular Concentrations of Reactive Nitrogen Species*, Chemical Research in Toxicology, 21(11), 2008, s. 2134-3147.
17. Zhang H., Andrekopoulou C., Xu Y., Joseph J., Hogg N., Feix J., *Decreased S-nitrosation of peptide thiols in the membrane interior*, Free Radical Biology and Medicine, 47(7), 2009, s. 962-968.

18. Nedospasov A., Rafikov R., Beda N., Nudler E., *An autocatalytic mechanism of protein nitrosylation*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97(25), 2000, s. 13543-13548.
19. Rafikova O., Rafikov R., Nudler E., *Catalysis of S-nitrosothiols formation by serum albumin: The mechanism and implication in vascular control*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99(9), 2002, s. 5913-5918.
20. Broniowska K.A., Hogg N., *The chemical biology of S-nitrosothiols*, Antioxidants and Redox Signaling, 17(7), 2012, s. 969-980.
21. Smith B.C., Marletta M.A., *Mechanisms of S-nitrosothiol formation and selectivity in nitric oxide signaling*, Current Opinion in Chemical Biology, 16(5-6), 2012, s. 498-506.
22. Zhang R., Hess D.T., Reynolds J.D., Stamler J.S., *Hemoglobin S-nitrosylation plays an essential role in cardioprotection*, Journal of Clinical Investigation, 126(12), 2016, s. 4654-4658.
23. Costanzo S., Ménage S., Purrello R., Bonomo R.P., Fontecave M., *Re-examination of the formation of dinitrosyl-iron complexes during reaction of S-nitrosothiols with Fe(II)*, Inorganica Chimica Acta, 318(1-2), 2001, s. 1-7.
24. Vanin A.F., Malenkova I.V., Serezhenkov V.A., *Iron catalyzes both decomposition and synthesis of S-nitrosothiols. Optical and electron paramagnetic resonance studies*, Nitric Oxide – Biology and Chemistry, 1(3), 1997, s. 191-203.
25. Kozhukh J., Lippard S.J., *Zinc thiolate reactivity toward nitrogen oxides. Insights into the interaction of Zn²⁺ with s-nitrosothiols and implications for nitric oxide synthase*, Inorganic Chemistry, 51(13), 2012, s. 7346-7353.
26. Houk K.N., Hietbrink B.N., Bartberger M.D., McCarren P.R., Choi B.Y., Voyksner R.D., *Nitroxyl disulfides, novel intermediates in transnitrosation reactions*, Journal of the American Chemical Society, 125(23), 2003, s. 6972-6976.
27. Perissinotti L.L., Turjanski A.G., Estrin D.A., Doctorovich F., *Transnitrosation of nitrosothiols. Characterization of an elusive intermediate*, Journal of the American Chemical Society, 127(2), 2005, s. 486-487.
28. Martínez-Ruiz A., Araújo I.M., Izquierdo-Álvarez A., Hernansanz-Agustín P., Lamas S., Serrador J.M., *Specificity in S-nitrosylation – short-range mechanism for NO signaling?*, Antioxidants Redox Signaling, 19(11), 2013, s. 1220-1235.
29. Tsikas D., Sandmann J., Lueßen P., Savva A., Rossa S., Stichtenoth D.O., *S-Transnitrosylation of albumin in human plasma and blood in vitro and in vivo in the rat*, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Protein Structure and Molecular Enzymology, 1546(2), 2001, s. 422-434.
30. Nakamura T., Lipton S.A., *Emerging role of protein-protein transnitrosylation in cell signaling pathways*, Antioxidants Redox Signaling, 18(3), 2013, s. 239-249.
31. Stamler J.S., Toone E.J., *The decomposition of thionitrites*, Current Opinion in Chemical Biology, 6(6), 2002, s. 779-785.
32. Gandley R.E., Tyurin V.A., Huang W., Arroyo A., Daftary A., Harger G., *S-nitrosoalbumin-mediated relaxation is enhanced by ascorbate and copper – effects in pregnancy and preeclampsia plasma*, Hypertension, 45(1), 2005, s. 21-27.
33. Gorren A.C.F., Schrammel A., Schmidt K., Mayer B., *Decomposition of S-Nitrosoglutathione in the Presence of Copper Ions and Glutathione*, Archives of Biochemistry and Biophysics, 330(2), 1996, s. 219-228.
34. Oszejca M., Wądołek A., Hooper J., Brindell M., van Eldik R., Stochel G., *Urban Particulate Matter-Induced Decomposition of S-Nitrosoglutathione Relevant to Aberrant Nitric Oxide Biological Signaling*, ChemSusChem, 12(3), 2019, s. 661-671.

35. Scorza G., Pietraforte D., Minetti M., *Role of ascorbate and protein thiols in the release of nitric oxide from S-nitroso-albumin and S-nitroso-glutathione in human plasma*, Free Radical Biology and Medicine, 22(4), 1997, s. 633-642.
36. Smith J.N., Dasgupta T.P., *Kinetics and mechanism of the decomposition of S-nitrosoglutathione by L-ascorbic acid and copper ions in aqueous solution to produce nitric oxide*, Nitric Oxide – Biology and Chemistry, 4(1), 2000, s. 57-66.
37. Benhar M., Forrester M.T., Stamler J.S., *Protein denitrosylation – enzymatic mechanisms and cellular functions*, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 10(10), 2009, s. 721-732.
38. Staab C.A., Ålander J., Brandt M., Lengqvist J., Morgenstern R., Grafström R.C., *Reduction of S-nitrosoglutathione by alcohol dehydrogenase 3 is facilitated by substrate alcohols via direct cofactor recycling and leads to GSH-controlled formation of glutathione transferase inhibitors*, Biochemical, 413(3), 2008, s. 493-504.
39. Paige J.S., Xu G., Stancevic B., Jafrey S.R., *Nitrosothiol reactivity profiling identifies S-nitrosylated proteins with unexpected stability*, Chemistry and Biology, 22(12), 2008, s. 1307-1316.
40. Que L.G., Liu L., Yan Y., Whitehead G.S., Gavett S.H., Schwartz D.A., *Protection from experimental asthma by an endogenous bronchodilator*, Science, 308(5728), 2005, s. 1618-1621.
41. Dai J., Wang X., Feng J., Kong W., Xu Q., Shen X., *Regulatory role of thioredoxin in homocysteine-induced monocyte chemoattractant protein-1 secretion in monocytes/macrophages*, FEBS Letters, 582(28), 2008, s. 3893-3898.
42. Hogg N., Singh R.J., Konorev E., Joseph J., Kalyanaraman B., *S-Nitrosoglutathione as a substrate for γ -glutamyl transpeptidase*, Biochemical Journal, 323, 1997, s. 477-481.
43. Dahboul F., Leroy P., Maguin Gate K., Boudier A., Gaucher C., Liminana P., Lartaud I., Pompella A., Perrin-Sarrado C., *Endothelial γ -Glutamyltransferase Contributes to the Vasorelaxant Effect of S-Nitrosoglutathione in Rat Aorta*, PLoS One, 7(9), 2012, s. e43190.
44. Vallance P., Leone A., Calver A., Collier J.M.S., *Oxide Synthesis in Chronic Renal Failure*, Lancet, 339(8793), 1992, s. 572-575.
45. Bedford M.T., Clarke S.G., *Protein Arginine Methylation in Mammals: Who, What, and Why*, Molecular Cell, 33(1), 2009, s. 1-13.
46. Antoniadis C., Shirodaria C., Leeson P., Antonopoulos A., Warrick N., Van-Assche T., Cunningham C., Tousoulis D., Pillai R., Ratnatunga C., Stefanidis C., Channon K.M., *Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: Implications for endothelial function in human atherosclerosis*, European Heart Journal, 30(9), 2009, s. 1142-1150.
47. Rochette L., Lorin J., Zeller M., Guillard J.C., Lorgis L., Cottin Y., Vergely C., *Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases – possible therapeutic targets?*, Pharmacology and Therapeutics, 140(3), 2013, s. 239-257.
48. Tejero J., Stuehr D., *Tetrahydrobiopterin in nitric oxide synthase*, IUBMB Life, 65(4), 2013, s. 358-365.
49. McNeill E., Channon K.M., *The role of tetrahydrobiopterin in inflammation and cardiovascular disease*, Thrombosis and Haemostasis, 108(5), 2012, s. 832-83.
50. Wunderlich C., Schober K., Schmeisser A., Heerwagen C., Tausche A.K., Steinbronn N., Brandt A., Kasper M., Schwencke C., Braun-Dullaues R.C., Strasser R.H., *The adverse cardiopulmonary phenotype of caveolin-1 deficient mice is mediated by a dysfunctional endothelium*, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 44(5), 2008, s. 938-947.

51. Kuzkaya N., Weissmann N., Harrison D.G., Dikalov S., *Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols – implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase*, Journal of Biological Chemistry, 278(25), 2003, s. 22546-22554.
52. Tripathi P., Tripathi P., Kashyap L., Singh V., *The role of nitric oxide in inflammatory reactions*, FEMS Immunology and Medical Microbiology, 51(3), 2007, s. 443-452.
53. Pautz A., Art J., Hahn S., Nowag S., Voss C., Kleinert H., *Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase*, Nitric Oxide – Biology and Chemistry, 23(2), 2010, s. 75-93.
54. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L., *Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease*, Physiological Reviews, 87(1), 2007, s. 315-424.
55. Posencheg M.A., Gow A.J., Wang P., Gonzales L.W., Guo C., *Nitric Oxide and Cellular Maturity Are Key Components of Pro-Inflammatory Cytokine-Induced Apoptosis of Human Fetal Lung Epithelial Cells*, The Open Cell Development and Biology Journal, 3, 2011, s. 1-5.
56. Davis Ch.W., Gonzales L.W., Ballard R.A., Philip L., *Expression of nitric oxide synthases and endogenous NO metabolism in bronchopulmonary dysplasia Metabolism in Bronchopulmonary Dysplasia*, Pediatric Pulmonology, 43(7), 2014, s. 703-709.
57. Tonelli A.R., Haserodt S., Aytekin M., Dweik R.A., *Nitric oxide deficiency in pulmonary hypertension: Pathobiology and implications for therapy*, Pulmonary Circulation, 3(1), 2013, s. 20-30.
58. Tan X., Hu S.H., Wang X.L., *Possible role of nitric oxide in the pathogenesis of pulmonary hypertension in broilers – a synopsis*, Avian Pathology, 36(4), 2007, s. 261-267.
59. Gaston B., Reilly J., Drazen J.M., Fackler J., Ramdev P., Arnette D., Mullins M.E., Sugarbaker D.J., Chee C., Singel D.J., *Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90(23), 1993, s. 10957-10961.
60. Abrams A.J., Farooq A., Wang G., *S-Nitrosylation of ApoE in Alzheimer's Disease Alexander*, Biochemistry, 50(17), 2011, s. 3405-3407.
61. Kundu D., Abraham D., Black C.M., Denton C.P., Bruckdorfer K.R., *Reduced levels of S-nitrosothiols in plasma of patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon*, Vascular Pharmacology, 63(3), 2014, s. 178-181.
62. Navarro A., Boveris A., *Brain mitochondrial dysfunction in aging, neurodegeneration, and Parkinson's disease*, Frontiers in Aging Neuroscience, 2, 2010, s. 1-11.
63. Bagasra O., Michaels F.H., Zheng Y.M., Bobroski L.E., Spitsin S.V., Fu Z.F. et al., *Activation of the inducible form of nitric oxide synthase in the brains of patients with multiple sclerosis*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 92(26), 1995, s. 12041-12045.
64. Pizzulli L., Hagendorff A., Zirbes M., Jung W., Lüderitz B., *N-acetylcysteine attenuates nitroglycerin tolerance in patients with angina pectoris and normal left ventricular function*, American Journal of Cardiology, 79(1), 1997, s. 28-33.
65. Isono T., Sato N., Yamamoto T., Sawada T., Yamazaki S., Miura S., Furuichi A., Ozaki R., Kolbuchi Y., Ohtsuka M., *Tolerance to the vascular effect of a novel nitric oxide-donating vasodilator*, European Journal of Pharmacology, 260(2-3), 1994, s. 163-168.
66. Ndrepepa G., Kastrati A., *Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease*, Annals of Translational Medicine, 4(24), 2016, s. 1-14.
67. Matsushita M., Shirakabe A., Okazaki H., Shibata Y., Goda H., Shigihara S., Kazuhiro A., Kenichi T., Kazutaka K., Takayo M., Takashi N., Tsutomu T., Miwako A., Fumitaka O., Nobuaki K., Noritake H., Kuniya A., Wataru S., *Plasma Xanthine Oxidoreductase (XOR) Activity in Cardiovascular Disease Outpatients*, Circulation Reports, 2(2), 2020, s. 104-112.

68. Trujillo M., Alvarez M.N., Peluffo G., Freeman B.A., Radi R., *Xanthine oxidase-mediated decomposition of S-nitrosothiols*, Journal of Biological Chemistry, 273(14), 1998, s. 7828-7834.
69. Mori T., Sasaki J., Kawaguchi H., Handa K., Takada Y., Matsunaga A., Kono S., Arakawa K., *Serum glycoproteins and severity of coronary atherosclerosis*, American Heart Journal, 129(2), 1995, s. 234-238.
70. Inoue K., Akaike T., Miyamoto Y., Okamoto T., Sawa T., Otagiri M., Suzuki S., Yoshimura T., Maeda H., *Nitrosothiol formation catalyzed by ceruloplasmin. Implication for cytoprotective mechanism in vivo*, Journal of Biological Chemistry, 274(38), 1999, s. 27069-27075.
71. Moriel P., Pereira I.R.O., Bertolami M.C., Abdalla D.S.P., *Is ceruloplasmin an important catalyst for S-nitrosothiol generation in hypercholesterolemia?*, Free Radical Biology and Medicine, 30(3), 2001, s. 318-326.

S-nitrozacja jako jedna ze ścieżek sygnalizacji tlenu azotu

Streszczenie

Rola tlenu azotu i S-nitrozotiole została szeroko przeanalizowana w licznych pracach eksperymentalnych i przeglądowych. Szczegółowo zbadano i opracowano mechanizm biosyntezy i dystrybucji tlenu azotu w organizmie zachodzący poprzez katalityczne reakcje z udziałem syntaz tlenu azotu. Coraz więcej wiadomo o prozdrowotnym znaczeniu nitrozozwiązków. Zaproponowano wiele ścieżek z ich udziałem jako cel terapeutyczny, w szczególności w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego czy zaburzeń odpowiedzi układu odpornościowego. Omówiona w niniejszej pracy, złożona i wieloetapowa, ścieżka NO-zależnej sygnalizacji jest narażona na zaburzenia równowagi jej przebiegu powstałe w wyniku wytworzonych stanów patofizjologicznych wynikających z procesów chorobowych lub stosowanej terapii lekowej. Wskazano, że w niektórych schorzeniach takie odstępstwa od normy mogą wywoływać niepożądany efekt kliniczny.

Słowa kluczowe: tlenek azotu, S-nitrozotiole, S-nitrozacja, patofizjologia szlaku sygnałowego

S-nitrosation as one of the nitric oxide signaling pathways

Abstract

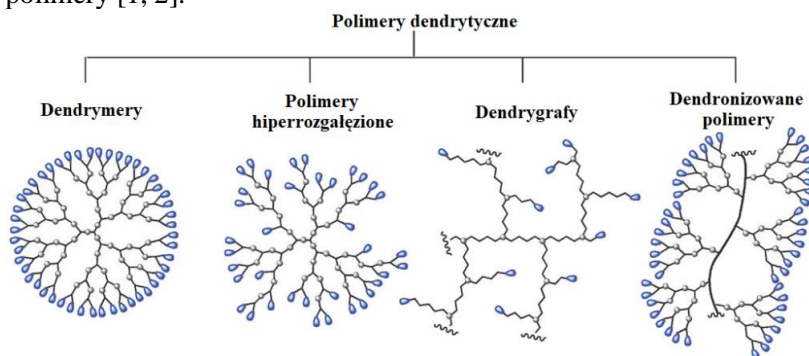
The role of nitric oxide and S-nitrosothiols has been extensively analyzed in numerous experimental and review papers. The mechanism of nitric oxide biosynthesis and distribution in the organism through catalytic reactions involving specific synthases, has been elaborated in detail. More and more is known about the pro-health importance of nitric compounds and many pathways with their participation have been proposed as a therapeutic target, in particular in the context of cardiovascular diseases, respiratory system diseases or disorders of the immune system. The complex and multi-stage NO-signaling system, discussed in this paper is exposed to disturbances in the equilibrium, resulting from the pathophysiological conditions generated through the disease processes or the drug therapy used. It has been indicated that during some disorders, such deviations from the norm may cause an undesirable clinical effect.

Keywords: nitric oxide, S-nitrosothiols, S-nitrosation, NO signaling pathophysiology

Dendrymery PAMAM – fascynujące nanocząsteczki zwane „sztucznymi białkami” o dużym potencjale w transporcie leków

1. Czym są dendrymery?

Dendrymery należą do rodziny polimerów dendrytycznych (rys. 1). Jest to nowa, IV klasa polimerowej architektury. Należą do niej polimery, które zawierają liczne rozgałęzienia: dendrymery, polimery hiperrozgałęzione, dendrygrafy oraz dendronizowane polimery [1, 2].



Rysunek 1. Rodzina polimerów dendrytycznych – IV klasa polimerowej architektury, do której przynależą polimery charakteryzujące się licznymi rozgałęzieniami [2]

W tej klasie polimerowej architektury dendrymery wyróżnia kulista, symetryczna struktura, duże zagęszczenie grup funkcyjnych na powierzchni, monodispersyjność oraz rozmiary w skali nano. Nazwa dendrymerów wywodzi się od ich budowy, przypominającej naturalnie występujące struktury dendrytyczne (gałęzie i korzenie drzewa, neurony) i pochodzi od greckich słów *dendron* (drzewo lub gałąź) i *meros* (część). Inna nazwa dendrymerów to molekuly kaskadowe lub arborole (z łac. *arbor* – drzewo) [3-5].

Potencjał, jaki niosą ze sobą te nanocząsteczki, które powstały poprzez inspirację naturalnymi strukturami występującymi w przyrodzie, oraz moje kilkuletnie doświadczenie praktyczne z dendrymerami PAMAM stały się powodem powstania tego opracowania, którego celem jest pokazanie najistotniejszego według mnie praktycznego aspektu dendrymerów PAMAM, a mianowicie ich zastosowania jako niewirusowe nośniki leków. Jest to szczególnie istotne, ponieważ klasyczna terapia ma wiele ograniczeń ze względu na hydrofobowy charakter większości leków oraz ich ogólnoustrojowe działanie. Zatem polepszanie parametrów terapeutycznych poprzez wiązanie leków z nośnikiem, a w szczególności dostarczanie leków bezpośrednio w miejsce chorobowe, jest kluczowym aspektem nowoczesnej medycyny.

¹ magzar@prz.edu.pl, Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Rzeszowska, www.prz.edu.pl.

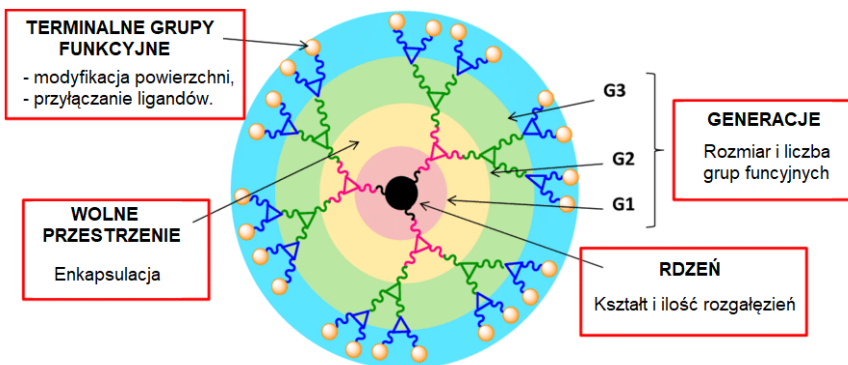
Aby ułatwić czytelnikowi zrozumienie głównego przesłania tego opracowania, w pracy zostały także zawarte informacje ogólne na temat budowy i właściwości dendrymerów PAMAM, które właśnie determinują ich ostateczne zastosowanie.

Informacje zawarte w pracy zostały opracowane na podstawie artykułów naukowych znajdujących się w bazach Web of Science, Scopus oraz Google Scholar.

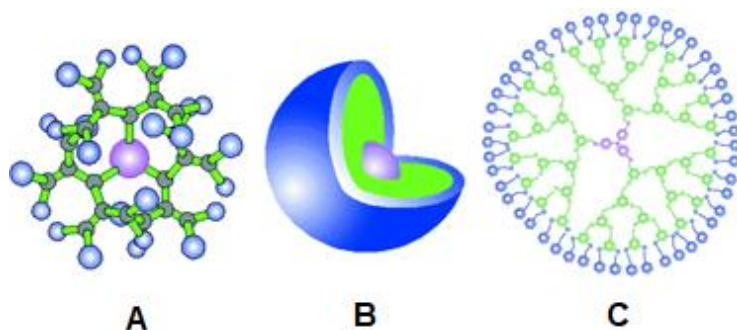
2. Budowa dendrymerów

W budowie dendrymerów wyróżnia się kilka charakterystycznych elementów (rys. 2), których rodzaj i/lub ilość determinuje końcowe właściwości dendrymerowej molekuly [6, 7]:

- **Rdzeń** – centralna część dendrymeru, od którego promieniście odchodzą ramiona. Od rdzenia rozpoczyna się wzrost dendrymeru, a funkcyjność rdzenia decyduje o ilości gałęzi i w konsekwencji o stopniu zagęszczenia struktury dendrymeru;
- **Dendrony** (ramiona, gałęzie) – ich ilość zależy od funkcyjności rdzenia (na rysunku trzyfunkcyjny rdzeń daje trzy dendrony);
- **Rozgałęzienia** (zaznaczone na rysunku jako trójkąty) – są to miejsca przyłączania monomerów z rozpoczęciem kolejnej warstwy dendrymeru;
- **Generacje** – kolejne warstwy dendrymeru;
- **Terminalne grupy funkcyjne** – reaktywne grupy powierzchniowe, które decydują o charakterze chemicznym dendrymeru oraz o ładunku powierzchniowym. Ich ilość i zagęszczenie zależy od funkcyjności rdzenia oraz od numeru generacji. Są to miejsca kowalencyjnego sprzęgania różnych cząsteczek zmieniających charakter powierzchni dendrymeru (modyfikacja powierzchni) oraz cząstek o znaczeniu biologicznym (funkcjonalizacja oraz transport leków);
- **Wolne przestrzenie pomiędzy dendronami** (jamy, wnęki, luki) – są to miejsca nadające dendrymerom charakter nanokontenerów. Rozmiar wnęk zależy od ilości dendronów oraz numeru generacji.



Rysunek 2. Charakterystyczne dla dendrymerów elementy strukturalne oraz ich znaczenie w odniesieniu do budowy oraz właściwości dendrymeru: rdzeń, dendrony, terminalne grupy funkcyjne, wnęki oraz generacje [7]

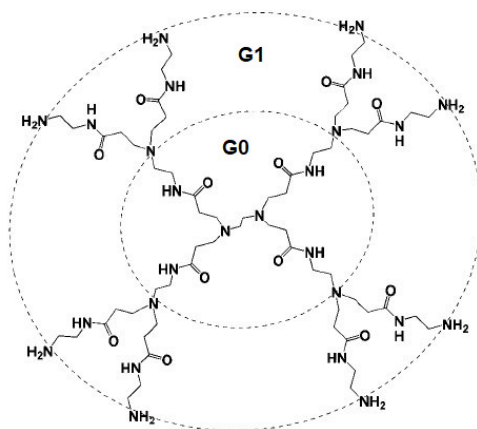


Rysunek 3. Trzy różne modele dendrymerów podkreślające ich charakterystyczną budowę: A – hiperrozgałęzioną strukturą, rozgałęzienia przypominają gałęzie drzew – stąd nazwa dendrymerów (dendron – drzewo, meros – część), B – kulisty kształt i warstwową strukturą, C – symetryczną, promienistą budową oraz duże zagęszczenie grup funkcyjnych na powierzchni, które można odpowiednio funkcjonalizować w zależności od przeznaczenia dendrymerowej makromolekuły [14]

Budowa oraz rozmiary dendrymerów (rys. 3), możliwość kontroli parametrów strukturalnych na etapie ich syntezy oraz możliwość modyfikacji i funkcjonalizacji powierzchni nadają tym kulistym, hiperrozgałęzionym nanocząsteczkom unikalne właściwości fizykochemiczne. Implikuje to nieograniczone możliwości zastosowania dendrymerów w naukach biomedycznych a w szczególności w transporcie leków [8-13].

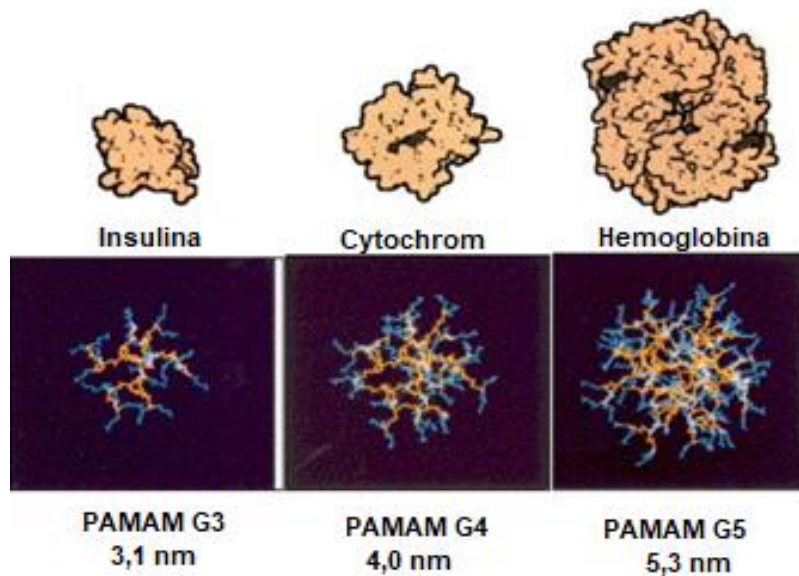
3. Dendrymery PAMAM

Dendrymery PAMAM – poli(amido)aminy, dendrymery STARBURST – zajmują bardzo ważne miejsce wśród klasy polimerów dendrytycznych i są najintensywniej badane spośród wszystkich opisanych dendrymerów. Są wysoce uporządkowanymi związkami polimerycznymi, utworzonymi z wielofunkcyjnej aminy (etylenodiamina lub amoniak) oraz akrylanu metylu. Powierzchnia dendrymeru PAMAM zawiera terminalne grupy aminowe, nadające nanocząsteczce dendrymeru kationowy charakter (rys. 4).



Rysunek 4. Dendrymer PAMAM generacji pierwszej z rdzeniem etylenodiaminy i aminowymi grupami powierzchniowymi otrzymany z monomerów: etylenodiaminy oraz akrylanu metylu [17]

Dostępność dendrymerów PAMAM (możliwość syntezy oraz zakupu), możliwość zaprojektowania końcowej makromolekuły oraz budowa (polipeptydowe wnętrze oraz rozmiary w skali nano), która nadaje im miano „sztucznych białek”, otwierają szeroki wachlarz ich zastosowania w transporcie leków. Na rysunku 5 pokazano podobieństwo dendrymerów PAMAM generacji 3-5 do naturalnych struktur biologicznych: insuliny, cytochromu C oraz hemoglobiny [3, 15, 16].



Rysunek 5. Podobieństwo dendrymerów PAMAM o różnym stopniu rozgałęzienia i średnicy (generacja 3, 4 i 5) do naturalnych struktur biologicznych: insuliny, cytochromu C oraz hemoglobiny [5, 18]

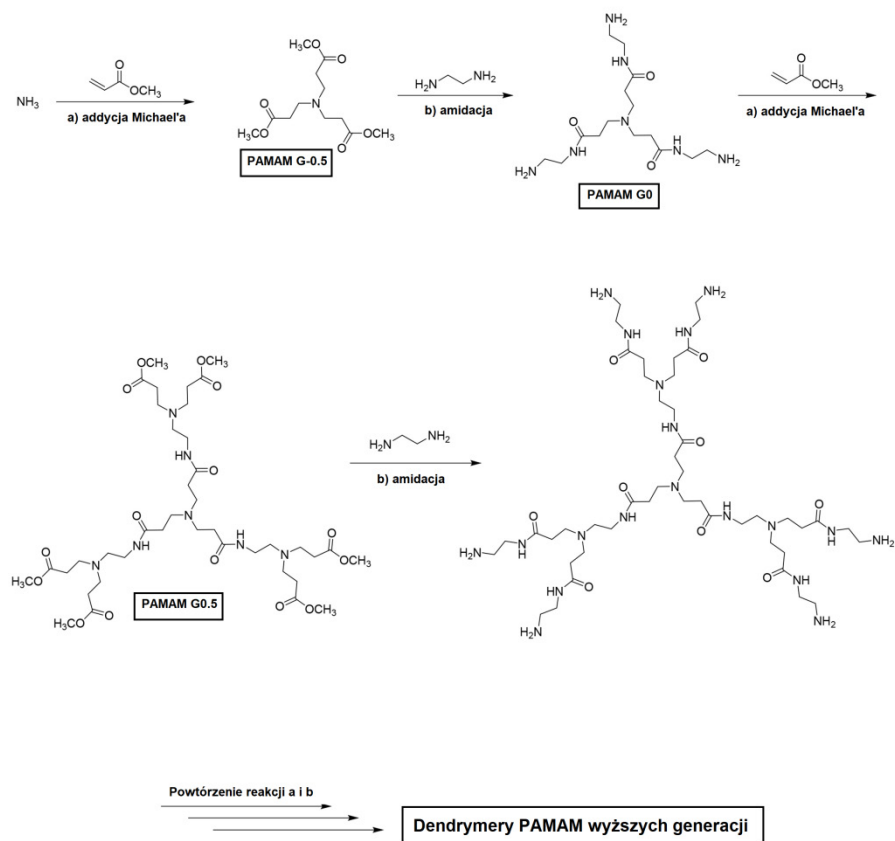
3.1. Synteza dendrymerów PAMAM oraz poli(dendrymerów)

Pierwszej syntezy dendrymerów PAMAM dokonał w roku 1985 zespół angielskiego chemika Donalda Tomalii metodą rozbieżną – dywergentną [3], na rdzeniu amoniaku. Metoda ta polega na stopniowym dobudowywaniu kolejnych warstw dendrymeru w wyniku powtarzających się reakcji a i b (rys. 6) [3, 19, 20]:

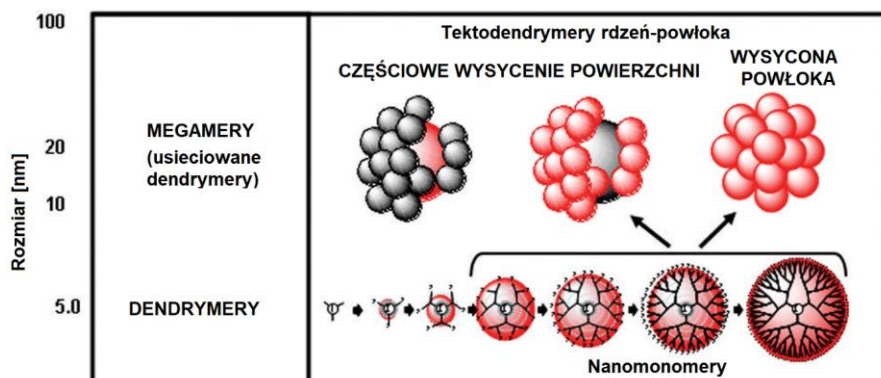
- **addycji Michael’a** akrylanu metylu do wielofunkcyjnej aminy z utworzeniem **generacji połówkowych** z terminalnymi grupami estrowymi;
- **amidacji** grup estrowych generacji połówkowych za pomocą wielofunkcyjnej aminy z utworzeniem **generacji całkowitych** z terminalnymi grupami aminowymi.

Od tamtej pory, oprócz szeroko wykorzystywanych kowalencyjnych metod syntezy dendrymerów PAMAM: dywergentnej [3, 19, 21] oraz konwergentnej (zbieżnej – synteza dendronów i ich sprzężanie z rdzeniem) [22-24], stosuje się także synteze supramolekularną poprzez samoorganizację oraz synteze na nośniku stałym [19].

Chociaż dendrymery PAMAM same są monomerami, to mogą także stanowić nanomonomery do syntezy poli(dendrymerów) – megamerów (rys. 7), w których dendrymery PAMAM mogą stanowić albo rdzeń megameru, albo powierzchnię megameru [25-28].



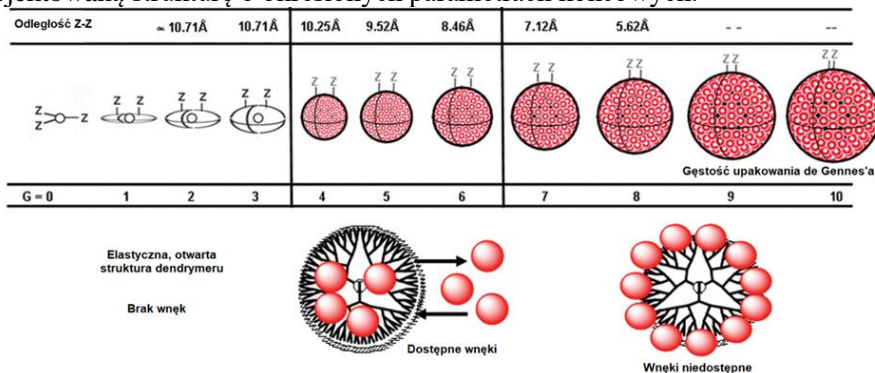
Rysunek 6. Dywergentna synteza dendrymerów PAMAM na rdzeniu amoniaku poprzez sekwencje powtarzających się reakcji: addycji Michael’a (reakcja a) z utworzeniem dendrymerów PAMAM generacji półwzrostowych z terminalnymi grupami estrowymi i amidacji (reakcja b) z utworzeniem dendrymerów PAMAM generacji całkowitej z terminalnymi grupami aminowymi [19]



Rysunek 7. Dendrymery PAMAM jako nanomonomery (fragmenty budulcowe rdzenia lub powierzchni) do syntezy poli(dendrymerów) – megamerów. Opracowano na podstawie [29, 30]

3.2. Właściwości dendrymerów PAMAM nadające tym „sztucznym białkom” znaczenie biologiczne

Dendrymery Tomalii poddają się kontrolowanemu wzrostowi, a ich cechy oraz właściwości są funkcją wielkości, czyli generacji (rys. 8). Zatem istotne parametry determinujące właściwości końcowe otrzymanej struktury dendrymerycznej, takie jak wielkość, kształt i chemia powierzchni, mogą być kontrolowane i można otrzymać zaprojektowaną strukturę o określonych parametrach końcowych.

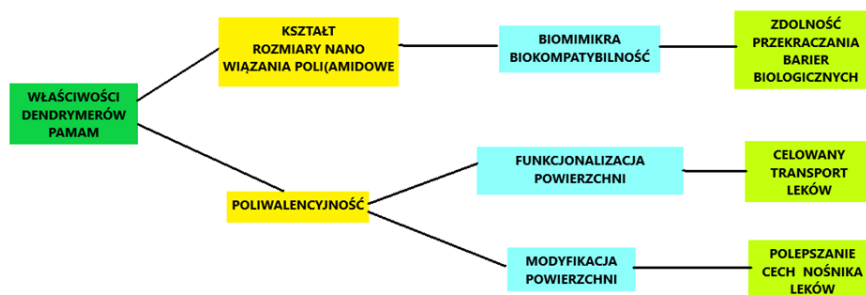


Rysunek 8. Właściwości dendrymerów PAMAM zależne od generacji [29]

Wraz ze wzrostem generacji zmienia się budowa: upakowanie powierzchni, kształt, elastyczność oraz dostępność i rozmiar wnęk. Zmiana parametrów strukturalnych w zależności od generacji wpływa z kolei na właściwości końcowe, takie jak: ładunek powierzchniowy, rozpuszczalność, walencyjność, dostępność jam. Stłoczenie grup funkcyjnych na powierzchni osiąga krytyczną wartość przy generacji 10 i terminalne grupy funkcyjne stają się niezdolne do dalszych reakcji. Dlatego dendrymery PAMAM mogą być tylko syntezowane do generacji 10. Efekt ten zwany jest „efektem starburst”, czyli eksplodującej gwiazdy. Dendrymer generacji zerowej ma kształt gwiazdy (*star-PAMAM*) i jest modelowym związkem tej grupy polimerów, ale nie nadaje się jeszcze do zastosowań w transporcie leków. Dendrymery G1-G3 mają elastyczną, otwartą strukturę i brak właściwości nanokontenerów, dendrymery G4-G6 mają możliwość enkapsulacji, natomiast G7-G10 ze względu na duże zagęszczenie na powierzchni tracą możliwość enkapsulacji [15, 29, 31].

Zatem budowę dendrymerów można kontrolować na etapie syntezy a dodatkowo charakter powierzchni można zmieniać poprzez modyfikację lub dokonywać odpowiednich funkcjonalizacji w zależności od przeznaczenia.

Cechy strukturalne dendrymerów PAMAM, jak ich nanometryczny rozmiar (w zakresie jednocyfrowych nanometrów), kulisty kształt, poliwalencyjność, wszechstronność ich funkcjonalności oraz modułowość nadają im biologiczne znaczenie [11, 32-35]. Mogą naśladować pewne właściwości miceli i liposomów, a nawet biomolekuł i jeszcze bardziej skomplikowanych elementów budulcowych systemów biologicznych. Biokompatybilność i biomimikra pozwalają dendrymerom PAMAM przekraczać bariery biologiczne, co umożliwi ich wykorzystanie w nanomedycynie [36-38]. Na rysunku 9 zebrano wszystkie istotne cechy dendrymerów PAMAM, które umożliwiają ich szerokie zastosowanie jako niewirusowe nośniki leków.



Rysunek 9. Właściwości fizykochemiczne dendrymerów PAMAM, które kierunkują ich wykorzystanie w nanomedycynie [opracowanie własne]

3.2.1. Modyfikacja powierzchni zwiększająca możliwości zastosowania dendrymerów PAMAM w transporcie leków

Pomimo że dendrymery PAMAM mają cechy, które plasują je jako niewirusowe nośniki leków, takie jak: biodostępność, biogodność oraz nieimmunogenność, to jednak w formie bezpośrednio otrzymanej nie zawsze spełniają wszystkie oczekiwania stawiane idealnym nośnikom leków (tab. 1).

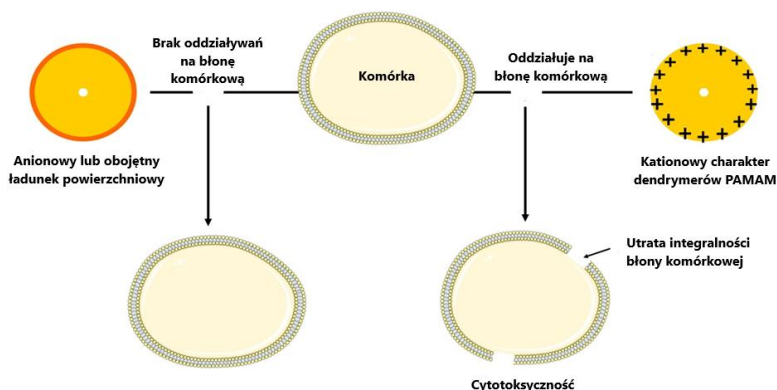
Tabela 1. Porównanie cech idealnego nośnika leków z cechami dendrymerów

Cechy idealnego nośnika leków	Dendrymery PAMAM
Biodostępny – przenika przez bariery biologiczne	+
Biogodny – podobny do naturalnych struktur biologicznych	+
Nieimmunogeny	+
Hydrofilowy	Maleje wraz ze wzrostem generacji
Brak cytotoksyczności	Kationowy charakter powierzchni powoduje niekorzystne oddziaływania na błonę komórkową

Źródło: Opracowanie własne

Przed wszystkim dendrymery PAMAM mają ograniczoną rozpuszczalność w wodzie oraz, ze względu na kationowy charakter terminalnych grup aminowych, wykazują niekorzystny wpływ na ujemnie naładowaną błonę komórkową, doprowadzając do jej rozpadu (rys. 10) [39].

Jednak wielofunkcyjność powierzchni dendrymerów PAMAM umożliwia kowalencyjne wiązanie do terminanych grup aminowych różnych związków. Można w ten sposób modyfikować charakter powierzchni i dostosowywać oczekiwane parametry dendrymerów do konkretnych zastosowań [40]. Wprowadzenie na powierzchnię grup anionowych lub obojętnych, które nie wykazują negatywnego wpływu na błonę komórkową, niweluje cytotoksyczność dendrymerów PAMAM. Z kolei poprzez modyfikacje powierzchni za pomocą związków polihydroksylowych poprawia się ich cechę związaną z rozpuszczalnością w wodzie.



Rysunek 10. Sposób oddziaływania na błonę komórkową dendrymeru PAMAM z terminalnymi grupami aminowymi o charakterze kationowym (prawa strona) oraz pochodnych dendrymeru PAMAM o obojętnym lub anionowym ładunku powierzchniowym (lewa strona) [40]

3.3. Dendrimery PAMAM jako nośniki leków

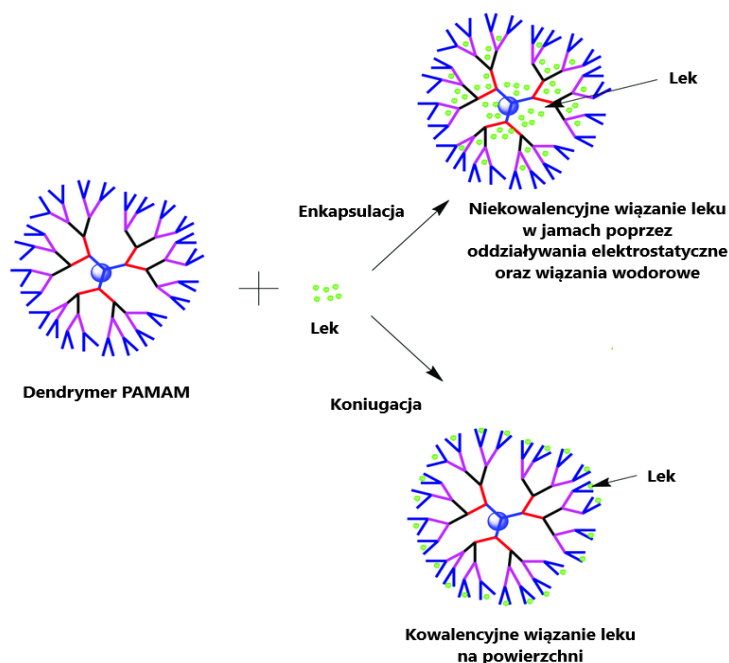
Związanie leków z nośnikiem ma dużą przewagę nad klasyczną terapią, ponieważ poprawie lub zmianie ulega szereg istotnych parametrów terapeutycznych. Biodegradowalne dendrimery PAMAM poprawiają rozpuszczalność leków hydrofobowych w organizmie, a poprzez swoją biodostępność zapewniają dystrybucję leków, celowanie receptorowe, dawkowanie terapeutyczne oraz kontrolowane uwalnianie leków z nośnika (tab. 2) [41, 42].

Tabela 2. Przewaga związania leku z nośnikiem dendrymerowym w stosunku do klasycznej terapii

Lepsza biodostępność leków	Zdolność do utrzymania poziomu leku na pożądanym terapeutycznie zakresie
Dostarczanie leków w określone miejsce	Mniejsze dawki leków
Zwiększona rozpuszczalność leków	Wydłużony okres półtrwania
Zwiększona stabilność leków	Zwiększona retencja leku i wydłużenie efektu terapeutycznego
Możliwość dostarczania różnych leków	Zmniejszenie skutków ubocznych dzięki ukierunkowanemu dostarczeniu

Źródło: [41]

Ze względu na dobrze zdefiniowaną strukturę 3D i wiele powierzchniowych grup funkcyjnych, leki mogą być sprzężone kowalencyjnie z powierzchnią za pomocą labilnych wiązań (wrażliwych na pH) lub niekowalencyjnie kapsułkowane w strukturze za pomocą oddziaływań elektrostatycznych oraz wiązań wodorowych [43-46] (rys. 11).

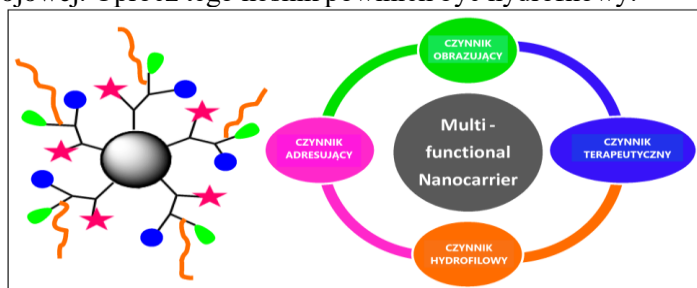


Rysunek 11. Dwie główne drogi transportu leków za pomocą dendrymerów PAMAM [46]

Pomimo że dendrymery PAMAM mają szerokie zastosowanie w transporcie leków, to dalej omówię jeden (według mnie najbardziej istotny) – celowaną terapię antynowotworową.

3.3.1. Transport celowany

Transport celowany polega na dostarczeniu leku związanego z nośnikiem w konkretne miejsce, gdzie lek zostanie uwolniony, a w przypadku celowanej terapii nowotworowej – do komórek nowotworowych [33, 37, 47, 48]. Aby było to możliwe, oprócz leku, nośnik dendrymerowy musi zawierać także inne ważne biologicznie cząsteczki (rys. 12), jak: czynnik adresujący – umożliwi wychwytywanie komórki przez receptory, wykazujących w komórkach nowotworowych nadekspresję czy czynnik obrazujący – umożliwiający śledzenie losów nośnika w badaniach *in vitro* czy w terapii ustrojowej. Oprócz tego nośnik powinien być hydrofilowy.



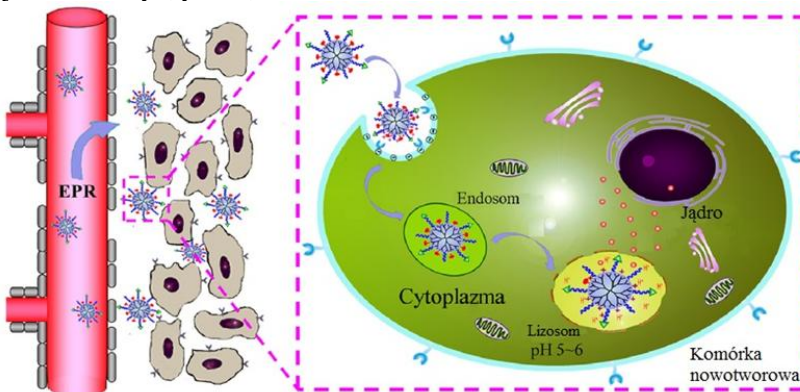
Rysunek 12. Projektowanie wielofunkcyjnego nano-nośnika do terapii celowanej [7]

Aby zastosować dendrymery PAMAM w celowanej terapii antynowotworowej, dendrymer PAMAM poddaje się modyfikacji w celu poprawy rozpuszczalności oraz odpowiedniej funkcjonalizacji w celu zaopatrzenia nośnika dendrymerowego w cząsteczki mające znaczenie w transporcie celowanym oraz lek/leki [33] (rys. 13).

Koniugacja kwasu foliowego	Zapewnia nośnikowi dotarcie we właściwe miejsce oraz odpowiednie pH do uwalniania leku
Koniugacja czynników adresujących	Umożliwiają nośnikowi transport do komórki poprzez mechanizm endocytozy w wyniku oddziaływania z receptorami błonowymi
Acetylacja	Zapewnia wysoką wydajność w dostarczaniu leków antynowotworowych do zastosowań klinicznych
PEG-ylacja	Zwiększa ogólnoustrojową retencję czynników terapeutycznych w organizmie
Glikokoniugacja	Umożliwia proces rozpoznawania międzykomórkowego, zwiększając selektywność i specyficzność nośnika
Koniugacja przeciwciał	Polepsza celowanie i uwalnianie substancji aktywnych w miejscu guza
Koniugacja aminokwasów	Specyficzny transport leków antynowotworowych do komórki oraz do edycji genomu

Rysunek 13. Różne strategie modyfikacji dendrymerów PAMAM w celu poprawy ich właściwości fizykochemicznych w transporcie celowanym leków. Opracowano na podstawie [33]

Odpowiednio zmodyfikowany oraz sfunkcjonalizowany dendrymer PAMAM, zawierający substancje lecznicze, łatwo przenika z naczyń krwionośnych w miejsce guza w wyniku zjawiska wzmożonej przepuszczalności i retencji (EPR), a następnie za pomocą receptorów komórkowych wchodzi do komórki na drodze endocytozy, gdzie lek zostaje uwolniony (rys. 14) [49-51].



Rysunek 14. Transport leków w celowanej terapii antynowotworowej [49]

Zatem dendrymery PAMAM stanowią skuteczny system dostarczania leków w celowanej terapii antynowotworowej i ciągle prowadzone są badania w tym kierunku.

4. Podsumowanie

Podsumowując, bazując na aktualnych materiałach źródłowych, przedstawiono pracę przeglądową dotyczącą dendrymerów PAMAM koncentrując się na ich zastosowaniu jako nośników leków z zawężeniem do transportu celowanego.

Podziękowania

Dziękuję mojej rodzinie za wyrozumiałość.

Dziękuję prof. Stanisławowi Wołowcowi za zaszczepienie we mnie zacięcia naukowca i miłości do dendrymerów PAMAM.

Literatura

1. Tomalia D.A., Fréchet J.M.J., *Discovery of dendrimers and dendritic polymers. A brief historical perspective*, Journal of Polymer Science. Part A. Polymer Chemistry, 40(16), 2002, s. 2719-2728.
2. Carlmark A., Hawker C., Hult A., Malkoch M., *New methodologies in the construction of dendritic materials*, Chemical Society reviews, 38(2), 2009, s. 352-362.
3. Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P., *A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules*, Polymer Journal, 17, 1985, s. 117-132.
4. Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P., *Dendritic macromolecules – synthesis of starburst dendrimers*, Macromolecules, 19, 1986, s. 2466-2468.
5. Tomalia D.A., *Birth of a new macromolecular architecture: Dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic polymer chemistry*, Progress in Polymer Science, 30(3-4), 2005, s. 294-324.
6. Malkoch M., García-Gallego S., *Introduction to Dendrimers and Other Dendritic Polymers [w:] Dendrimer Chemistry. Synthetic Approaches Towards Complex Architectures*, 2020, s. 1-20.
7. Sharma A., Kakkar A., *Designing Dendrimer and Mikroarm Polymer Based Multi-Tasking Nanocarriers for Efficient Medical Therapy*, Molecules, 20, 2015, s. 16987-15015.
8. Klajnert B., Bryszewska M., *Dendrimers: Properties and applications*, Acta Biochimica Polonica, 48(1), 2001, s. 199-208.
9. Tomalia D.A., Christensen J.B., Boas U., *Dendrimers, Dendrons, and Dendritic Polymers: Discovery, Applications, and the Future*, Cambridge University Press, New York 2012.
10. Ebelegi N.A., Ekubo T.A., Ayawei N., Wankasi D., *A Review of Synthesis, Characterization and Applications of Functionalized Dendrimers*, American Journal of Polymer Science, 7(1), 2017, s. 8-14.
11. Gillani S.S., Munawar M.A., Khan K.M., Chaudhary J.A., *Synthesis, characterization and applications of poly-aliphatic amine dendrimers and dendrons*, Journal of Iran Chemical Society, 17, 2020, s. 2717-2736.
12. Basavaraj B.V., Sharon F., Bharath S., Deveswaran R., Sindhu A., Madhavan V., *Dendrimers: a potential polymer of 21st century*, Journal of Pharmacy Research, 2, 2009, s. 970-974.
13. Nasibullah M., Firoj H., Naseem A., Abdul R.K., Masihur R., *Dendrimers as Novel Polymeric Material: A Review on Its Synthesis, Characterization and Their Applications*, Advanced Science Focus, 1(3), 2013, s. 197-204.

14. Fréchet J.M.J., *Dendrimers and other dendritic macromolecules – from building blocks to functional assemblies in nanoscience and nanotechnology*, Journal of Polymer Science. Part A: Polymer Chemistry, 41, 2003, s. 3713-3725.
15. Tomalia D.A., Naylor A.M., Goddard W.A., *Starburst Dendrimers: Molecular-Level Control of Size, Shape, Surface Chemistry, Topology, and Flexibility from Atoms to Macroscopic Matter*, Angewandte Chemie, 29, 1990, s. 138-175.
16. Chen H., Banaszak Holl M., Orr B.G., Majoros I., Clarkson B.H., *Interaction of dendrimers (artificial proteins) with biological hydroxyapatite crystals*, Journal of Dental Research, 82(6), 2003, s. 443-4488.
17. Mecke A., Lee I., Baker jr J.R., Banaszak Holl M.M., Orr B.G., *Deformability of poly(amidoamine) dendrimers*, The European Physical Journal, 14(1), 2004, 7-16.
18. Svenson S., Tomalia D.A., *Dendrimers in biomedical applications – reflections on the field*, Advanced Drug Delivery Reviews, 57(15), 2005, s. 2106-2129.
19. Lyu Z., Ding L., Huang A.Y.-T., Kao C.-L., Peng L., *Poly(amidoamine) dendrimers: covalent and supramolecular synthesis*, Materialstoday Chemistry, 13, 2019, s. 34-48.
20. Eichman J.D., Bielinska A.U., Kukowska-Latallo J.F., Bakeret Jr J.R., *The use of PAMAM dendrimers in the efficient transfer of genetic material into cells*, Pharmaceutical Science & Technology Today, 3(7), 2000, s. 232-245.
21. Tomalia D.A., *Birth of a New Macromolecular Architecture: Dendrimers as Quantized Building Blocks for Nanoscale Synthetic Organic Chemistry*, Aldrichimica Acta, 37, 2004, s. 39-57.
22. Pittelkow M., Christensen J.B., *Convergent synthesis of internally branched PAMAM dendrimers*, Organic Letters, 7(7), 2005, s. 1295-1298.
23. Hawker C., Frechet J.M., *A new convergent approach to monodisperse dendritic macromolecules*, Journal of the Chemical Society, Chemical Communication, 15, 1990, s. 1010-1013.
24. Hawker C.J., Frechet J.M., *Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules*, Journal of the American Chemical Society, 112, 1990, s. 7638-7647.
25. Tomalia D.A., *In Quest of a Systematic Framework for Unifying and Defining Nanoscience*, Journal of Nanoparticle Research, 11, 2009, s. 1251-1310.
26. Wu W., Hu Q., Wang M., Shao S., Zhao X., Bai H., Huang J., Tang G., Liang T., *PEGylated megamer-based microRNA delivery system activatable by stepwise microenvironment stimulation*, Chemical Communications, 55(63), 2019, s. 9363-9366.
27. Tomalia D.A., Uppuluri S., Swanson D., Li J., *Dendrimers as reactive modules for the synthesis of new structure-controlled, higher-complexity megamers*, Pure and Applied Chemistry, 72, 2000, s. 2343-2358.
28. Bagul R.S., Jayaraman N., *Covalent assembly-disassembly of poly(ether imine) dendritic macromolecular monomers and megamers*, Polymer, 55, 2014, s. 5102-5110.
29. Tomalia D.A., *The dendritic state*, Materials Today, 8(3), 2005, s. 34-46.
30. Christensen J.B., Tomalia D.A., *Dendrimers as quantized nano-modules in the nanotechnology field*, [w:] *Designing Dendrimers*, Campagna S., Ceroni P., Puntoriero F. (red.), John Wiley & Sons Inc., 2012.
31. Bhalgat M.K., Roberts J.C., *Molecular modeling of polyamidoamine (PAMAM) Starburst dendrimers*, European Polymer Journal, 36, 2000, s. 647-651.
32. Chis A.A., Dobrea C., Morgovan C., Arseniu A.M., Rus L.L., Butuca A., Juncan A.M., Totan M., Vonica-Tincu A., Cormos G., Muntean A.C., Muresan M. L., Gligor F.G., Frum A., *Applications and Limitations of Dendrimers in Biomedicine*, Molecules, 25(17), 2020, s. 3982.

33. Kharwade R., More S., Warokar A., Agrawal P., Mahajan N., *Starburst pamam dendrimers: synthetic approaches, surface modifications, and biomedical applications*, Arabian Journal of Chemistry, 13(7), 2020, s. 6009-6039.
34. Kim Y., Park E.J., Na D.H., *Recent progress in dendrimer-based nanomedicine development*, Archives of Pharmacal Research, 41(6), 2018, s. 571-582.
35. Li J., Liang H., Liu J., Wang Z., *Poly (amidoamine) (PAMAM) dendrimer mediated delivery of drug and pDNA/siRNA for cancer therapy*, International Journal of Pharmaceutics, 546(1-2), 2018, s. 215-225.
36. Esfand R., Tomalia D.A., *Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications*, Drug Discovery Today, 6, 2001, s. 427-436.
37. Surekhaa B., Kommana N.S., Dubey K.S., Pavan Kumar A.V., Shukla R., Kesharwani P., *PAMAM dendrimer as a talented multifunctional biomimetic nanocarrier for cancer diagnosis and therapy*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 204, 2021, s. 111837.
38. Nagpal K., Mohan A., Thakur S., Kumar P., *Dendritic platforms for biomimicry and biotechnological applications*, Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 46, 2018, s. 861-875.
39. Janaszewska A., Lazniewska J., Trzepiński P., Marcinkowska M., Klajnert-Maculewicz B., *Cytotoxicity of dendrimers*, Biomolecules, 9(8), 2019, s. 330.
40. Kesharwani P., Gothwal A., Iyer A.K., Jain K., Chourasia M.K., Gupta U., *Dendrimer nanohybrid carrier systems: an expanding horizon for targeted drug and gene delivery*, Drug Discovery Today, 23(2), 2018, s. 300-314.
41. Parajapati S.K., Maurya S.D., Das M., Tilak V.K., Verma K.K., Dhakar R., *Potential application of dendrimers in drug delivery: a concise review and update*, Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 6(2), 2016, s. 71-81.
42. Mignani S., Kazzouli S., Bousmina M., Majoral J.-M., *Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems – a concise overview*, Advanced Drug Delivery Reviews, 65(10), 2013, s. 1316-1330.
43. Pourianazar N.T., Mutlu P., Gunduz U., *Bioapplications of poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers in nanomedicine*, Journal of Nanoparticle Research, 16, 2014, s. 2342.
44. Shadrack D.M., Swai H.S., Munissi J.J.E., Mubofu E.B., Nyandoro S.S., *Polyamidoamine Dendrimers for Enhanced Solubility of Small Molecules and Other Desirable Properties for Site Specific Delivery: Insights from Experimental and Computational Studies*, Molecules, 23(6), 2018, s. 1419.
45. Verma N.K., Alam G., Mishra J.N., *A Review of Dendrimer-based Approach to Novel Drug Delivery Systems*, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology, 8, 2015, s. 2906-2918.
46. Choudhary S., Gupta L., Rani S., Dave K., Gupta U., *Impact of Dendrimers on Solubility of Hydrophobic Drug Molecules*, Frontiers in Pharmacology, 8, 2017, s. 261.
47. Abedi-Gaballu F., Dehghan G., Ghaffari M., Yekta R., Abbaspour-Ravasjani S., Baradaran B., Dolatabadi J.E.N., Hamblin M.R., *PAMAM dendrimers as efficient drug and gene delivery nanosystems for cancer therapy*, Applied Materials Today, 12, 2018, s. 177-190.
48. Saluja V., Mishra Y., Mishra V., Giri N., Nayak P., *Dendrimers based cancer nanothe-ranostics: An overview*, International Journal of Pharmaceutics, 600, 2021, s. 120485.
49. Sherwani M.A., Tufail A., Khan A.A., Owais M., *Dendrimer-PLGA based multifunctional immuno-nanocomposite mediated synchronous and tumor selective delivery of siRNA and cisplatin – potential in treatment of hepatocellular carcinoma*, RSC Advanced, 5(49), 2015, s. 39512-39531.

50. Medina S.H., Tekumalla V., Chevliakov M.V., Shewach D.S., Ensminger W.D., El-Sayed M., *N-acetylgalactosamine-functionalized dendrimers as hepatic cancer cell-targeted carriers*, *Biomaterials*, 32(17), 2011, s. 4118-4129.
51. Xue-gong Lei, Jockusch S., Turro N.J., Tomalia D.A., Ottaviani M.F., *EPR characterization of gadolinium(III)-containing-PAMAM-dendrimers in the absence and in the presence of paramagnetic probes*, *Journal of Colloid and Interface Science*, 322(2), 2008, s. 457-464.

Dendrymery PAMAM – fascynujące nanocząsteczki zwane „sztucznymi białkami” o dużym potencjale w transporcie leków

Streszczenie

Dendrymery PAMAM należą do czwartej klasy polimerowej architektury: polimerów dendrytycznych. Charakteryzuje je kulista, rozgałęziona budowa, liczne grupy funkcyjne na powierzchni, nanomeryczne rozmiary, monodispersyjność oraz podobieństwo do białek. Możliwość odpowiedniej modyfikacji terminalnych grup funkcyjnych dendrymerów PAMAM oraz funkcjonalizacji, stwarzają warunki do szerokiego zastosowania dendrymerów PAMAM w transporcie leków. Te trójwymiarowe nanocząsteczki mogą wiązać leki na drodze koniugacji – poprzez kowalencyjne związanie na powierzchni oraz poprzez enkapsulację w jamach dendrymeru. Po przyłączeniu do powierzchni czynników adresujących stanowią skuteczny system dostarczania leków w celowanej terapii antynowotworowej.

Słowa kluczowe: dendrymery PAMAM, nośniki leków, celowana terapia antynowotworowa

PAMAM dendrimers – fascinating nanoparticles called "artificial proteins" with great potential for drug delivery

Abstract

PAMAM dendrimers belong to the fourth class of polymer architecture: dendritic polymers. They are characterized by a spherical, branched structure, numerous functional groups on the surface, nanometric size, monodispersity and similarity to proteins. The possibility of appropriate modification of the terminal functional groups of PAMAM dendrimers and functionalisation create great possibilities of using PAMAM dendrimers in drug delivery. These three-dimensional nanoparticles can bind drugs by conjugation – through covalent bonding at the surface and through encapsulation in dendrimer cavities. When attached to the surface, targeting agents constitute an effective drug delivery system for targeted anti-cancer therapy.

Keywords: PAMAM dendrimer, drug carrier, targeted anti-cancer therapy

Indeks Autorów

Aebisher D.	124	Oszajca M.	175
Bar P.	124	Pawlas N.	52, 63, 155, 165
Bartusik-Aebisher D.	124	Prylińska M.	37, 45, 72
Brawańska K.	7	Sekita-Krzak J.	83
Chylińska-Wrzos P.	83	Skierkowska N.	37, 72
Cichacz-Kwiatkowska B.	83	Stanek A.	52, 63, 155, 165
Cieślak G.	52, 63, 155, 165	Szmyjda S.	21
Faryś A.	7	Szyller H.	7
Gajos W.	37, 45, 72	Tkachenko H.	21
Grabowski Ł.	131	Topka W.	37
Hajec W.	45, 72	Wądołek A.	175
Jakubiak G.K.	52, 63, 155, 165	Wolszczak M.	113
Jodłowska-Jędrych B.	83	Wolszczak Z.	113
Kwiatkowska M.	37, 45, 72	Zaręba M.	187
Lis-Sochocka M.	83		