



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXX, 2017, Nr 4

Rok założenia 1928

Senat RP ustanowił rok 2017 rokiem Władysława Biegańskiego

Zasady prenumeraty dwumiesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2017

Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:

- e-mailem: prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl**
- listownie na adres:**

**Wydawnictwo Aluna
ul. Z.M. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin-Jeziorna**

**Prosimy o dokonywanie wpłat na numer rachunku Wydawnictwa:
Credit Agricole Bank Polska S. A.: 82 1940 1076 3010 7407 0000 0000**

Cena prenumeraty sześciu kolejnych numerów: 180 zł/rok (w tym 5% VAT)

**Cena prenumeraty zagranicznej: 60 euro/rok.
Cena pojedynczego numeru – 30 zł (w tym 5% VAT) + koszt przesyłki.
Przed dokonaniem wpłaty prosimy o złożenie zamówienia.**



Wiadomości Lekarskie

Redaktor naczelny

Prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała
(SUM Katowice)

Zastępca redaktora naczelnego

Prof. zw. dr hab. med. Aleksander Sieroń
(SUM Katowice)

Redaktor statystyczny

dr n. med. Lesia Rudenko

Rada naukowa

Redaktorzy tematyczni:

Chirurgia

Prof. dr hab. med. Krzysztof Bielecki
(CMKP Warszawa)

Prof. dr hab. med. Stanislav Czudek
(Onkologické Centrum J.G. Mendla Czechy)

Prof. dr hab. med. Marek Rudnicki
(University of Illinois USA)

Choroby wewnętrzne

Prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan, pneumonologia i alergologia
(UM Warszawa)

Prof. dr hab. med. Jacek Dubiel, kardiologia
(CM UJ Kraków)

Prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior, kardiologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Marek Hartleb, gastroenterologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Jerzy Korewicki, kardiologia
(Instytut Kardiologii Warszawa)

Dr hab. med. Krzysztof Łabuzek, farmakologia kliniczna, diabetologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa, pneumonologia i alergologia
(WIM Warszawa)

Dr hab. med. Antoni Wystrychowski, nefrologia
(SUM Katowice)

Choroby zakaźne

Prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz
(UM Wrocław)

Epidemiologia

Prof. dr hab. med. Jan Zejda
(SUM Katowice)

Neurologia i neurochirurgia

Prof. dr hab. med. Henryk Majchrzak, neurochirurgia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Krystyna Pierzchała, neurologia
(SUM Katowice)

Pediatrica

Prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera
(SUM Katowice)

Dr hab. med. Tomasz Szczepański
(SUM Katowice)

Położnictwo i ginekologia

Prof. dr hab. med. Jan Kotarski
(UM Lublin)

Prof. dr hab. med. Andrzej Witek
(SUM Katowice)

Stomatologia

Prof. dr hab. Maria Kleinrok
(UM Lublin)

Polskie Towarzystwo Lekarskie

Prof. dr hab. med. Waldemar Kostewicz
(Prezes ZG PTL)

Prof. dr hab. med. Jerzy Woy-Wojciechowski
(Prezes Honorowy PTL)

Prof. emerytowany dr hab. med. Tadeusz Petelenz
(O. Katowicki PTL)

Koordynator projektu

Agnieszka Rosa

tel. 694 778 068

amarosa@wp.pl

Redakcja zagraniczna

dr n. med. Lesia Rudenko

l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

Wydawca

Wydawnictwo Aluna

ul. Przesmyckiego 29

05-510 Konstancin-Jeziorna

www.aluna.waw.pl

Prenumerata

prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

www.wiadomoscilekarskie.pl/prenumerata

Opracowanie graficzne

Grzegorz Sztank www.red-studio.eu

Nakład do 6 tys. egz

© Copyright by Aluna Publishing

Wydanie czasopisma Wiadomości Lekarskie w formie papierowej jest wersją pierwotną (referencyjną). Redakcja wdraża procedurę zabezpieczającą oryginalność prac naukowych oraz przestrzega zasad recenzowania zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Czasopismo indeksowane w:

PubMed/Medline, EBSCO, MNISW (11 pkt),
Index Copernicus, PBL, Scopus

REGULAMIN PRZYJMIOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Dwumiesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz pogładowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
 2. Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 zł plus 23% VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest osoba z zespołu recenzentów czasopisma – za druk pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23% VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
 3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesyłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
 4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac pogładowych – do 36 000 znaków (20 stron).
 5. Strona tytułowa powinna zawierać:
 - tytuł w języku angielskim i polskim,
 - pełne imiona i nazwiska autorów,
 - afiliację autorów,
 6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
 7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200-250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki, wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
 8. Słowa kluczowe (3-6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
 9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
 10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
 11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w pogładowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwo-
- łanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3-6].
- Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
 13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
 14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
 - zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
 - zależności osobiste,
 - współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
 - sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednim lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
 15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zaporą ghostwriting).
 16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określonymi przez Komisję Etyczną.
 17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zawartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf
 18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
 19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejście praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
 20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
 21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
 22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

Załącznik nr 1 do Regulaminu (...) – Zapis pozycji piśmiennictwa

Artykuł z czasopisma trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion¹ autorów [kropka], tytuł artykułu² [kropka], skrót tytułu czasopisma³ [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron⁴ [kropka]: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. *Nature*. 2008;451(7177):397–399.

Artykuł z czasopisma więcej niż trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów et al.⁵ tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka]: Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):220–229.

Artykuł z czasopisma z cyfrowym identyfikatorem dokumentu elektronicznego (DOI):

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka], DOI [kropka]: Helal R, Melzig MF. In vitro effects of selected saponins on the production and release of lysozyme activity of human monocytic and epithelial cell lines. *Sci Pharm*. 2011;79:337–349. doi: 10.3797/scipharm.1012-15.

Artykuł z suplementu/specjalnego numeru czasopisma:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], skrót odnoszący się do suplementu lub specjalnego numeru⁶, numer (jeśli jest) [dwukropek], zakres stron [kropka]: Doherty DE, Briggs DD Jr. Long-term nonpharmacologic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cornerstone*. 2004;Suppl 2:S29-34.

¹ Między inicjałami imion ani po nich nie stawia się kropek, np. Arrami MN.

² W tytule angielskim tylko pierwszy wyraz pisany jest wielką literą; po tytule zakończonym znakiem zapytania (?) lub innym znakiem interpunkcyjnym, nie stawia się kropki.

³ Skróty są stosowane na podstawie Index Medicus; nie stawia się kropek po każdej części skrótu, np. J Am Soc Nephrol.

⁴ Zakres stron powinna rozdzielać półpauza [–] a nie dywiz [-].

⁵ Przed wyrażeniem „et al.” nie stawia się przecinka. Jest to wyrażenie pochodzące z łaciny: *et alia*, co znaczy „i pozostali”.

⁶ Skróty stosowane: suplement – Suppl; numer specjalny – Spec No.

Książka:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [kropka]: Rzepecki WM. Skalpel ma dwa ostrza. Warszawa: PZWL; 1986.

Rozdział z książki dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Głąbiński A. Podstawy struktury i funkcji układu nerwowego. In: Adamkiewicz B, Głąbiński A, Klimek A. *Neurologia dla studentów pielęgniarstwa*. Warszawa: Wolters Kluwer; 2010, p. 11–18.

Rozdział z książki więcej niż trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona pierwszych trzech autorów et al. [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Jagielski M. Pojęcie danych medycznych. In: Andres K, Bielak-Jomaa E, Jagielski M et al. *Ochrona danych osobowych medycznych*. Warszawa: C.H. Beck; 2016, p. 11–21.

Rozdział z książki pod redakcją jednego autora:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwisko i imię autora [przecinek], editor [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Rowiński W, Kosieradzki M. Ostra niewydolność nerki przeszczepionej. In: Matuszkiewicz-Rowińska, J ed. *Ostra niewydolność nerek*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006, p. 248–255.

Rozdział z książki pod redakcją dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [przecinek], editors [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Jagiełło D. Ramy odpowiedzialności i postępowanie dowodowe w związku z podejrzeniem stosowania dopingu w sporcie. In: Gardocka T, Jagiełło D, eds. *Problemy prawne na styku sportu i medycyny*. Warszawa: C.H. Beck; 2015, p. 3–11.

Akty prawne polskie:

Ustawy i rozporządzenia bez wprowadzanych zmian: Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zdrowiu publicznym. Dz.U. 2015; poz. 1916.

Ustawy i rozporządzenia z wprowadzonymi zmianami: Ustawa z dnia 19 sierpnia 1994 r. o ochronie zdrowia psychicznego. T. jedn. Dz.U. 2016; poz. 546 ze zm.

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. w polskim brzmieniu: Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/45/UE z dnia 7 lipca 2010 r. w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa narządów ludzkich przeznaczonych do przeszczepienia. Dz.Urz. UE L 207/14; 6.8.2010.

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. nie mające polskiego tłumaczenia: Directive 94/10/EC of the European Parliament and the Council of 23 March 1994 materially amending for the second time Directive 83/189/EEC laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations. OJ L 100/30; 19.4.1994.

Artykuł opublikowany wyłącznie w formie elektronicznej:

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (online) 1995 Jan-Mar [download: 15.04.2001]; <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Czasopisma naukowe dla lekarzy



Medlist

Cyfrowa Naukowa Biblioteka Medyczna

www.medlist.org



www.wydawnictwo-aluna.pl

prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

SPIS TREŚCI

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

Elżbieta Kulikowska-Karpińska, Magdalena Zdanowicz, Małgorzata Gałążyn-Sidorczuk

OCENA STĘŻENIE MIEDZI W MOCZU OSÓB PALĄCYCH PAPIEROSY

ESTIMATION OF MERCURY IN THE URINE OF CIGARETTE SMOKERS

697

Marlena Olszak-Wąskiewicz, Elżbieta Kramarz

WARTOŚĆ ROKOWNICZA MUTACJI GENU KCNQ1 U CHORYCH PO ZAWALE SERCA

THE PROGNOSTIC VALUE OF KCNQ1 GENE MUTATIONS IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

703

Natalia I. Chekalina, Svitlana V. Shut', Tetiana A. Trybrat, Yuri H. Burmak, Ye. Petrov, Yulia I. Manusha, Yuri M. Kazakov

EFFECT OF QUERCETIN ON PARAMETERS OF CENTRAL HEMODYNAMICS AND MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE

WPŁYW KWERCETYNY NA PARAMETRY CENTRALNEJ HEMODYNAMIKI ORAZ NIEDOKRWIENIE MIOKARDIUM U PACJENTÓW ZE STABILNĄ CHOROBAJĄ NIEDOKRWIENNĄ SERCA

Oksana V. Byelan, Tetiana V. Mamontova, Liudmyla E. Vesnina, Oksana A. Borzykh, Igor P. Kaidashev

ANTI-INFLAMMATORY AND ENDOTHELIUM PROTECTIVE EFFECT OF LONG-TERM PIOGLITAZONE INTAKE IN

PATIENTS SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA CONCURRENT WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

EFEKT PRZECIWZAPALNY I OCHRONNY WPŁYW NA ŚRÓDBŁONEK DŁUGOTERMINOWEGO STOSOWANIA PIOGLITAZONU U PACJENTÓW Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ Z CHOROBAJĄ NIEDOKRWIENNĄ SERCA

712

Halyna O. Movchan, Viktoriya M. Khomenko, Inna I. Andrushko, Olena I. Ostapchuk, Lidia M. Kyrychenko

ZASTOSOWANIE I OCENA PORÓWNAWCZA EFEKTU PRZECIW NADCIŚNIENIOWEGO ACE-INHIBITORA SPIRAPRYLU I

ANTAGONISTY WAPNIA AMLODYPINY PODCZAS ZLECANIA ICH METODĄ TRADYCYJNĄ I METODĄ CHRONOTERAPII

EXPERIENCE AND COMPARISON OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF ACE INHIBITOR SPIRAPRIL AND CALCIUM ANTAGONIST AMLODIPINE IN STANDARD AND CHRONOTHERAPEUTIC PRESCRIPTION MODE

721

Татьяна Б. Олешко, Ольга А. Обухова, Татьяна М. Олешко, Ольга И. Матлай, Дмитрий Д. Сотников, Виктория Ю. Гарбузова

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА C+70G ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИНА-A

В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ROLE OF C+70G SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF ENDOTHELIN RECEPTOR A GENE IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE

725

Liudmyla A. Vygyvska, Iryna O. Tuchkina, Violetta B. Kalnytska

THE IMPACT OF EMERGENT INFECTIONS ON THE FETAL STATE

WPŁYW POWAŻNYCH INFЕКЦИИ NA DOBROSTAN PŁODU

731

Oksana Kopchak, Oleksander Pulyk

ASSOCIATION BETWEEN DEPRESSIVE SYMPTOMS AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

ZWIĄZEK POMIĘDZY OBJAWAMI DEPRESYJNYMI A ZABURZENIAMI POZNACZYMI U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM

737

Hryn V.H., Svintsytska N.L., Piliuhin A.V., Ustenko R.L., Katsenko A.L.

THE USE OF INJECTION-CORROSIVE METHOD IN THE STUDY OF EXTRAORGANIC BLOODSTREAM OF HUMAN INTACT STOMACH

WYKORZYSTANIE METODY INIEKCYJNO-KOROZYJNEJ W BADANIACH PRZEPŁYWU KRWI W LUDZKICH ŻOŁĄDKACH EX VIVO

742

Ruslan V. Lutsenko, Antonina H. Sydorenko, Viktor M. Bobyriov

ANHEDONIA AT EXPERIMENTAL MODELS OF CHRONIC STRESS AND ITS CORRECTION

ANHEDONIA W MODELACH EKSPERYMENTALNYCH PRZEWLEKŁEGO STRESU I PRÓBY JEJ POPRAWY

745

Andriy R. Stasyshyn

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: THE RESULTS OF VIDEO LAPAROSCOPIC FUNDOPLICATION AT FIVE YEARS AFTER SURGERY

CHOROBA REFLUKSOWA PRZEŁYKU: WYNIKI Z 5-LETNIEJ OBSERWACJI PO ZABIEGU FUNDOPLIKACJI WIDEOLAPAROSKOPOWEJ

751

Tetiana A. Petrushanko, Viktoriia V. Chereda, Galina A. Loban'

THE RELATIONSHIP BETWEEN COLONIZATION RESISTANCE OF THE ORAL CAVITY AND INDIVIDUAL

-TYPOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PERSONALITY: DENTAL ASPECTS

ZWIĄZEK POMIĘDZY OPORNOŚCIĄ KOLONIZACYJNĄ MIKROORGANIZMÓW JAMY USTNEJ A INDYWIDUALNĄ TYPOLOGICZNĄ CHARAKTERYSTYKĄ OSOBOWOŚCI – ASPEKTY DENTYSTYCZNE

754

Dmytro Shkurupii

EARLY ENTERAL NUTRITION AS A PART OF INTENSIVE CARE OF ABDOMINAL SURGICAL PATHOLOGY

WCZESNE ŻYWIENIE JELITOWE W KOMPLEKSIE INTENSYWNEJ TERAPII PATOLOGII CHIRURGICZNEJ JAMY BRZUSZNEJ

758

Vera D. Kuroyedova, Alexandra N. Makarova, Tatyana A. Chicor

FUNCTIONAL CONDITION OF MASSETERS MUSCLES OF PATIENTS WITH CLASS II SUBDIVISION

STAN CZYNNOŚCIOWY MIĘŚNI ŻWACZY U PACJENTÓW Z JEDNOSTRONNĄ KLASĄ II

762

Mykhailo M. Koptev, Nataliia I. Vynnyk

MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION FOR ACUTE IMMOBILIZATION STRESS-RELATED DISORDERS OF ADAPTATION MECHANISMS
MORFOLOGICZNE UZASADNIENIE MECHANIZMÓW ADAPTACYJNYCH NAGŁEGO ZNIERUCHOMIENIA W ZABURZENIACH ZWIĄZANYCH ZE STRESEM

767

PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES

Czesław Chowaniec, Małgorzata Chowaniec, Mateusz Wilk

OPINIOWANIE W SPRAWACH Z PODEJRZENIA BŁĘDU MEDYCZNEGO.

CZ. 2. DOWÓD Z OPINII BIEGŁEGO W SPRAWACH Z PODEJRZENIA BŁĘDU MEDYCZNEGO – OCZEKIWANIA, MOŻLIWOŚCI, ZAGROŻENIA...

GIVING MEDICO-LEGAL OPINIONS IN CASES WITH SUSPICION OF MEDICAL MISTAKE.

PART 2. EXPERT EVIDENCE IN CASES WITH SUSPICION OF MEDICAL MISTAKE – EXPECTATIONS, POSSIBILITIES, THREATS...

771

Anna Kowalczyk, Magdalena Zegan, Ewa Michota-Katulska

KLUCZOWE SKŁADNIKI MINERALNE ISTOTNE W NIEDOCZYNNOŚCI TARCZYCY Z UWZGLĘDNIENIEM

CHOROBY HASHIMOTO – ROLA I WYSTĘPOWANIE W ŻYWNOSCI

KEY MINERALS SIGNIFICANT FOR HYPOTHYROIDISM INCLUDING HASHIMOTO'S THYROIDITIS - FUNCTION AND PRESENCE IN FOOD

778

Katarzyna Knast, Agnieszka Gorzkowska, Izabela Bieniek, Monika Rudzińska-Bar

ZABURZENIA CHODU I UPADKI W RÓŻNYCH RODZAJACH OTĘPIENIA

GAIT DISTURBANCES AND FALLS IN VARIOUS TYPES OF DEMENTIAS

784

Magdalena Szmyrka

ZAJĘCIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO W PRZEBIEGU TOCZNIA RUMIENIOWATEGO

UKŁADOWEGO – POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – DIAGNOSIS AND THERAPY

790

Magdalena Krajewska-Włodarczyk

ROLA LUDZKIEGO MIKROBIOMU W PATOGENEZIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

THE ROLE OF THE HUMAN MICROBIOM IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS – A LITERATURE REVIEW

798

Agnieszka Kolaszko, Grzegorz Kubiak, Ewa Nowalany-Kozielska

PARATHORMON I WITAMINA D W NIEWYDOLNOŚCI SERCA – TEORETYCZNY WPŁYW NA ROZWÓJ CHOROBY I POTENCJALNE PUNKTY UCHWYTU TERAPII

PARATHORMONE AND VITAMIN D IN HEART FAILURE – THEORETICAL INFLUENCE ON DISEASE DEVELOPMENT AND POTENTIAL THERAPY TARGETS

804

Bogdan Batko

NIEDOSTATECZNY STOPIEŃ WSPÓŁPRACY PACJENTA Z LEKARZEM PRZYCYNĄ NIESKUTECZNOŚCI LECZENIA METOTREKSATEM CHOROBY ZAPALNYCH STAWÓW

NONADHERENCE AND INEFFECTIVE METHOTREXATE TREATMENT OF INFLAMMATORY ARTHRITIS

812

Ewa Czapirńska-Ciepiela

RYZKO WYSTĄPIENIA NAPADÓW PADACZKOWYCH W TRAKCIE ANTYBIOTYKOTERAPII

THE RISK OF EPILEPTIC SEIZURES DURING ANTIBIOTIC THERAPY

820

Adam Kern, Martyna Zaleska, Olga Możejka, Jacek Bil

WPŁYW LEKÓW STOSOWANYCH DO LECZENIA CUKRZYCY TYPU 2 NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

THE INFLUENCE OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF DIABETES TYPE 2 ON THE CARDIO-VASCULAR RISK

827

Vitalii Pashkov, Alla Kotvitska, Petro Noha

PROTECTING THE RIGHTS OF PRODUCERS ORIGINAL MEDICINES

OCHRONA PRAW PRODUCENTÓW LEKÓW ORYGINALNYCH

834

Borys I. Palamar, Halyna O. Vaskivska, Svitlana P. Palamar

DIDACTICAL DETERMINANTS USE OF INFORMATION AND COMMUNICATION TECHNOLOGY IN PROCESS OF TRAINING OF FUTURE SPECIALISTS

DYDAKTYCZNE DETERMINANTY WYKORZYSTUJĄCE TECHNOLOGIĘ INFORMACYJNO-KOMUNIKACYJNĄ W PROCESIE KSZTAŁCENIA PRZYSZŁYCH SPECJALISTÓW

838

Vitalii Pashkov, Aleksey Soloviov, Andrii Olefir

LEGAL ASPECTS OF COUNTERACTING THE TRAFFICKING OF FALSIFIED MEDICINES IN THE EUROPEAN UNION

ASPEKTY PRAWNE PRZECIWDZIAŁANIA OBROTOWI PODROBIONYMI LEKAMI W UNII EUROPEJSKIEJ

843

Regina Wierzejska

PICIE KAWY A ZDROWIE – AKTUALNY STAN WIEDZY. CZY TO JUŻ KONIEC ROZTEREK PACJENTÓW?

COFFEE DRINKING AND HEALTH – THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE. WHETHER THE END OF THE DOUBTS OF PATIENTS IS ALREADY COMING?

850

Ewa Wielosz

WSPÓŁCZESNE SPOJRZENIE NA UWARUNKOWANIA ROZWOJU I DIAGNOSTYKĘ TWARDZINY UKŁADOWEJ

MODERN PERSPECTIVE ON THE DEVELOPMENT CONDITIONS AND DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS

855

Beata Głowacka, Małgorzata Radwan-Oczko

STOMATOLOGICZNE SPOJRZENIE NA CHOROBE LEŚNIEWSKIEGO I CROHNA. PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

DENTAL PERSPECTIVE ON CROHN'S DISEASE: LITERATURE REVIEW

860

PRACE ORYGINALNE
ORIGINAL ARTICLES

OCENA STĘŻENIE MIEDZI W MOCZU OSÓB PALĄCYCH PAPIEROSY

ESTIMATION OF MERCURY IN THE URINE OF CIGARETTE SMOKERS

Elżbieta Kulikowska-Karpińska, Magdalena Zdanowicz, Małgorzata Gałążyn-Sidorczuk

ZAKŁAD TOKSYKOLOGII, UNIwersYTET MEDYCZNY, BIAŁYSTOK, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Palenie papierosów jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych nałogów współczesnego świata. Według badań NATPOL PLU co trzeci dorosły Polak uzależniony jest od nikotyny. Dym tytoniowy zawiera około 5000 składników, z czego ponad 1000 to substancje chemiczne bardzo toksyczne (3,4-benzopiren, metale ciężkie, wolne rodniki, cyjanowodór, tlenki azotu i N-nitrozoaminy). Narażenie na dym tytoniowy jest przykładem ekspozycji złożonej, w trakcie której dochodzi do licznych interakcji.

Cel pracy: Ocena stężenia miedzi w moczu osób palących papierosy. Na podstawie uzyskanych wyników podjęto próbę określenia, czy palenie papierosów może wpływać na poziom miedzi w organizmie.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono u 170 zdrowych ochotników, 99 palących papierosy i 71 niepalących (grupa kontrolna). Wiek badanych w obu grupach zawierał się w przedziale 20–60 lat. Średnia wieku mężczyzn i kobiet wynosiła 41 lat. Średni staż palenia papierosów wynosił u kobiet 18 lat, a mężczyzn 21 lat, liczba wypalanych papierosów 1–40/24 h. W moczu oznaczano stężenie Cu metodą spektrometrii atomowo-absorpcyjnej (AAS) i stężenie kreatyniny metodą kinetyczną przy użyciu zestawu firmy BIOLAB. Stężenie Cu w moczu wyrażono w mg/g kreatyniny.

Wyniki: U osób palących papierosy stwierdzono obniżenie stężenia miedzi w moczu zależne od płci, wieku i marki papierosów. U palących mężczyzn stężenie miedzi w moczu było zależne od wieku i czasu palenia, u kobiet takiej zależności nie stwierdzono.

Wnioski: Palenie papierosów istotnie wpływa na poziom miedzi w moczu. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn palących stwierdzono obniżenie stężenia miedzi w moczu, co może świadczyć o zwiększonej jej kumulacji w organizmie. Nadmierna kumulacja miedzi jest bardzo niebezpieczna, ponieważ może wykazywać działanie toksyczne w stosunku do wielu narządów i układów.

SŁOWA KLUCZOWE: palenie papierosów, miedź, płeć, wiek, marka papierosów

ABSTRACT

Introduction: Cigarette smoking is one of the most common habits of the modern world. According to a NATPOL PLU study, every third adult Pole is dependent on nicotine. Tobacco smoke contains about 5,000 components, of which over 1,000 are very toxic chemical substances (3,4-benzopyrene, heavy metals, free radicals, hydrogen cyanide, nitrogen oxides and N-nitrosamines). Exposure to tobacco smoke is an example of a complex, with a significant number of interactions.

The aim of the study: To assess the concentration of copper in the urine of smokers. Based on the results, an attempt was made to determine whether smoking can affect the level of copper in the body.

Material and methods: The study involved 170 healthy volunteers, 99 smokers and 71 non-smokers (control group). The age of patients in both groups were in the range of 20–60 years. The mean age for men and women was 41 years. The average length of cigarette smoking was 18 years for women and 21 years for men, and the number of cigarettes smoked 1–40 / 24. The urine concentrations of Cu were determined by atomic absorption spectrometry (AAS) and serum creatinine kinetic method using a set of BIOLAB. Cu concentration in urine was expressed in mg / g creatinine.

Results: Smokers were found to have reduced levels of copper in the urine, depending on sex, age and brand of cigarettes. In male smokers, copper concentration in the urine was dependent on age and time of smoking, whereas among women this relationship was not observed.

Conclusions: Cigarette smoking significantly influences the level of copper in the urine. Both female and male smokers showed reduced levels of copper in the urine, which may indicate its increased accumulation in the body. Excessive accumulation of copper is very dangerous since it may exhibit toxic effects towards many organs and systems.

KEY WORDS: smoking cigarettes, mercury, sex, cigarette brand

Wiad Lek 2017, 71, 4, 697-702

WSTĘP

Palenie papierosów jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych nałogów współczesnego świata. Problem aktywnego i biernego palenia papierosów, a także związanych z nim zagrożeń zdrowotnych dotyczy około 30% populacji na świecie, co stanowi ponad 1 miliard palaczy. Polska, po

Grecji i Hiszpanii, zajmuje trzecie miejsce w Europie pod względem palenia tytoniu w przeliczeniu na jednego mieszkańca. Według badań NATPOL PLU co trzeci dorosły Polak uzależniony jest od nikotyny. Dym tytoniowy zawiera około 5000 związków, z czego ponad 1000 to substancje chemiczne bardzo toksyczne, takie jak: policykliczne węglowodory

aromatyczne (3,4-benzopiren, dibenzopiren i dibenzoantracen), metale ciężkie (Pb, As, Bi, Cr, Mn, Cd, Hg), pierwiastki promieniotwórcze (^{210}Pb , ^{226}Ra , ^{228}Ra , ^{228}Th , ^{210}Po), wolne rodniki, cyjanowodór, nitrozoaminy [1]. Obecność tak wielu związków o bardzo różnej budowie chemicznej sprawia, że mechanizm działania dymu papierosowego jest złożony i wielokierunkowy. Narażenie na dym tytoniowy jest przykładem ekspozycji złożonej, w trakcie której dochodzi do licznych interakcji. Metale ciężkie występujące w dymie papierosowym wnikając do organizmu wpływają na równowagę biopierwiastków (Cu, Fe, Zn, Ca), zaburzając homeostazę organizmu. Takie działanie może prowadzić do zmniejszenia szerokiego spektrum działania biopierwiastków odgrywających istotną rolę w patogenezie i przebiegu wielu jednostek chorobowych [2].

Następstwa zdrowotne narażenia na dym tytoniowy są znane od dawna. Palenie papierosów stanowi jedną z głównych przyczyn zachorowań na: choroby sercowo-naczyniowe, układu oddechowego i nowotwory (płuc, jamy ustnej, gardła, przełyku, krtani, trzustki, żołądka, gruczołu krokowego, nerek) [3, 4]. U palaczy zdecydowanie częściej dochodzi do udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego, zaburzenia gospodarki lipidowej, incydentów zatorowo-zakrzepowych, obturacyjnej choroby płuc, zaburzenia potencji i płodności, powikłań w czasie ciąży i nieprawidłowego rozwoju płodu [5, 6]. U osób palących stwierdza się wyższy poziom biomarkerów stanu zapalnego we krwi,

podwyższone ciśnienie tętnicze, a także niskie stężenie antyoksydantów enzymatycznych i nieenzymatycznych [7, 8].

Pomiędzy metalami zawartymi w dymie papierosowym a składnikami mineralnymi zawartymi w pożywieniu i w tkankach ustroju może dochodzić do interakcji [9]. W związku z powyższym istnieją przesłanki, aby sądzić, że palenie papierosów może wpływać na gospodarkę mikroelementów w organizmie. Badań dotyczących tego tematu jest jednak niewiele. Stąd celem niniejszej pracy jest ocena zawartości miedzi w moczu osób palących papierosy.

MATERIAŁ I METODY

Klasyfikację osób do badań stężenia miedzi w moczu przeprowadzono na podstawie wywiadu wśród ochotników w oparciu o ankietę zawierającą pytania dotyczące płci i nałogu palenia papierosów: czasu jego trwania, liczby wypalanych papierosów/24 h, marki papierosów, a także stanu zdrowia. Badania wykonano u 99 ochotników palaczy papierosów i 71 niepalących. W grupie osób palących było 55 mężczyzn i 44 kobiety w wieku 20–60 lat (średnia wieku dla kobiet i mężczyzn wynosiła 41 lat). Czas trwania nałogu palenia papierosów u mężczyzn i kobiet wynosił od 1–43 lat, średni staż palenia 20 lat. Palacze najczęściej palili papierosy marki: Pall-Mall, LM, Viceroy i Inne (Camel, Male, Cristal, West). Osoby palące paliły 1–40 papierosów/24 h (średnio 16 papierosów/24 h). Średnia liczba wypalanych papierosów/24 h

Tabela I. Stężenie miedzi w moczu niepalących i palących w zależności od płci.

Cu [mg/g kreat.]					
Cała populacja		Kobiety		Mężczyźni	
Niepalący	Palacze	Niepalące	Palące	Niepalący	Palacze
8,83±2,46 n=71	5,64±2,34* n=99	8,70±2,79 n=37	6,35±2,33* n=44	8,96±2,11 n=34	5,06±1,39* n=55

Zmienność statystyczna $p < 0,05$ względem: * – grupy kontrolnej
n – liczebność w grupie

Tabela II. Stężenie Cu w moczu w zależności od wieku i płci.

Wiek [lata]	Cu [mg/g kreat.]		
	Cała populacja	Kobiety	Mężczyźni
Niepalący	8,99±1,92 n=13	8,95±1,03 n=30	8,61±1,78 n=28
Palacze			
20-40	4,66±1,31* n=36	6,35±1,45* ^a n=34	6,02±1,24* n=29
41-50	6,30±1,38* n=13	6,50±1,30* n=19	6,15±1,51* n=12
51-60	3,73±1,71* n=23	6,14±1,70* ^b n=15	5,92±1,10* ^b n=17

Zmienność statystyczna $p < 0,05$ względem: * – grupy kontrolnej, ^a – palacze 20-40 lat,
^b – palacze 51-60 lat
n – liczebność w grupie

Tabela III. Stężenie Cu w moczu w zależności od liczby wypalanych papierosów i płci.

Liczba wypalanych papierosów /24h	Cu [mg/g kreat.]		
	Cała populacja	Kobiety	Mężczyźni
Niepalący	8,83±1,46 n=71	8,70±1,79 n=37	8,96±11,11 n=34
Palacze			
1-10	6,14±1,33* n=24	6,62±1,33 n=16	5,18±1,16* n=8
11-20	5,42±1,43* n=61	6,19±1,35 n=28	4,76±1,34* n=33
powyżej 20	5,71±1,62* n=14	-----	5,71±1,64* n=14

Zmienność statystyczna $p < 0,05$ względem: * – grupy kontrolnej
n – liczebność w grupie

u kobiet wynosiła 13, u mężczyzn 19. Wszyscy badani byli zdrowi. Grupę kontrolną stanowiło 71 osób niepalących w wieku 20–60 lat. Materiałem do badań był mocz ze zbiórki porannej. Mocz pobierano do pojemników polietylenowych bez środków konserwujących (Med.Lab). Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W moczu porannym oznaczano stężenie miedzi metodą spektrometrii atomowo-absorpcyjnej, z atomizacją w płomieniu acetylen-powietrze oraz stężenie kreatyniny przy użyciu zestawu diagnostycznego *in vitro* firmy BIOLABO. Stężenie miedzi w moczu wyrażono w mg/g kreatyniny. Wyniki poddano jednoczynnikowej analizie wariancji ANOVA z zastosowaniem testu Kruskala–Wallisa. Różnice istotne statystycznie uznano przy $p < 0,05$. Analizę statystyczną wykonano programem komputerowym STATISTICA 10.0.

WYNIKI

Stężenie miedzi w moczu w 48% populacji osób palących mieściło się w przedziale wartości kontroli. U 52% palaczy stężenie miedzi było niższe w porównaniu do kontroli.

PŁEĆ

Stężenie miedzi w moczu palaczy, a także kobiet i mężczyzn palących było niższe w porównaniu do niepalących. U kobiet palących stężenie miedzi w moczu zostało obniżone o 27%, natomiast u mężczyzn palących o 43% (Tab. I.).

WIEK

Biorąc pod uwagę wiek badanych, populację osób palących podzielono na trzy grupy tj. osoby w wieku 20–40 lat, 41–50 lat i 51–60 lat. W populacji osób palących, we wszystkich przedziałach wiekowych odnotowano obniżenie stężenia Cu w moczu. U palaczy w wieku 20–40 lat stężenie Cu było niższe o 48% w stosunku do niepalących. W grupie palaczy w przedziale wiekowym 41–50 lat stężenie miedzi w moczu było niższe w stosunku do niepalących o 30%. Najwięk-

sze, bo 58% obniżenie stężenia Cu w moczu stwierdzono u palaczy w wieku 51–60 lat. U palących kobiet i palących mężczyzn stężenie miedzi było niższe w stosunku do niepalących średnio o 30% (Tab. II).

LICZBA WYPALANYCH PAPIEROSÓW/24 H

Uwzględniając liczbę wypalanych papierosów na dobę populację palaczy podzielono na 3 grupy: osoby wypalające 1–10, 11–20 i powyżej 20 papierosów/24 h. Stężenie Cu w moczu analizowano w zależności od liczby wypalanych papierosów/24h i płci. We wszystkich grupach palaczy papierosów odnotowano obniżenie stężenia Cu w moczu w stosunku do niepalących. Zarówno u kobiet jak i mężczyzn palących obniżenie poziomu Cu w moczu nie było zależne od liczby wypalanych papierosów (Tab. III).

CZAS PALENIA PAPIEROSÓW

Analizując stężenie Cu i czas trwania nałogu przez populację, palaczy podzielono na 3 grupy: osoby palące 1–10 lat, 11–20 lat i powyżej 20 lat. W populacji osób palących we wszystkich przedziałach czasowych stężenie Cu w moczu było niższe w porównaniu do niepalących. U osób palących 1–10 lat i 11–20 lat stężenie Cu zostało obniżone o 43%. U osób palących powyżej 20 lat poziom Cu był niższy o 28%. U kobiet palących nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniu Cu w zależności od czasu palenia. We wszystkich przedziałach czasowych poziom badanego metalu nie różnił się istotnie statystycznie i zawierał się w przedziale wartości kontroli. Natomiast u palących mężczyzn stwierdzono obniżenie poziomu Cu we wszystkich przedziałach czasowych. Największe, bo ponad 60% obniżenie stężenia Cu w moczu odnotowano u osób palących 11–20 papierosów/24h (Tab. IV.).

MARKA PAPIEROSÓW

Palacze najczęściej sięgali po papierosy marki Pall Mall, LM i Viceroy. Pozostałe deklarowane przez respondentów

Tabela IV. Stężenie Cu w moczu w zależności od czasu palenia i płci.

Czas palenia [lata]	Cu [mg/g kreat.]		
	Cała populacja	Kobiety	Mężczyźni
Niepalący	8,83±1,46 n=71	8,70±1,79 n=37	8,96±1,11 n=34
Palacze			
1-10	5,00±1,46* n=34	6,36±1,58* n=14	4,05±0,90* ^a n=20
11-20	4,97±1,16* n=16	6,00±1,03* n=10	3,25±0,94* ^{b,c} n=6
powyżej 20	6,29±1,37* n=49	6,52±1,38* n=20	6,14±1,39* n=29

Zmienność statystyczna $p < 0,05$ względem: * – grupy kontrolnej, a – kobiet palących 1-10 lat, b – kobiet palących 11-20 lat, c – mężczyzn palących powyżej 20 lat
n – liczebność w grupie

Tabela V. Stężenie Cu w moczu w zależności od marki wypalanych papierosów.

Marka papierosów	Cu [mg/g kreat.]
Niepalący	8,83±1,46 n=71
LM	5,32±1,06* n=31
Viceroy	5,55±1,23* n=18
Pall Mall	6,30±0,88* n=10
Inne	5,76±0,76* n=40

Zmienność statystyczna $p < 0,05$ względem: * – grupy kontrolnej, n – liczebność w grupie

marki były różne i często pochodziły z przemytu, dlatego też określono je wspólnym mianem „Inne”. U palaczy papierosów marek LM, Viceroy, Pall Mall i Inne stwierdzono ponad 30% obniżenie stężenia Cu w moczu (Tab. V).

DYSKUSJA

Miedź jest biopierwiastkiem niezbędnym do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmu. Jako składnik białek i enzymów miedziozależnych warunkuje ich właściwości katalityczne, bierze udział w procesach oksydacyjno-redukcyjnych, odpowiada za prawidłowe przyswajanie żelaza, uczestniczy w syntezie kolagenu, hormonów peptydowych i krzepnięcia krwi. Jest także głównym składnikiem białka o właściwościach antyoksydacyjnych – ceruloplazminy [10]. Ze względu na rolę, jaką miedź pełni w ustroju, bardzo ważne jest utrzymanie jej stężenia na prawidłowym poziomie. Miedź do organizmu wnika drogą pokarmową i inhalacyjną. Podstawowym źródłem miedzi dla człowieka jest dieta [11]. Wchłanianie tego pierwiastka drogą inhalacyjną odgrywa istotną rolę w ekspozycji zawodowej i u palaczy papierosów. Ab-

sorpcja drogą oddechową zachodzi w wyniku wdychania kurzu, oparów, aerozoli i dymów, a jej szybkość zależy od stężenia miedzi w zanieczyszczonym powietrzu, wielkości cząstek i wydolności oddechowej. Zawartość miedzi w papierosach jest różna i mieści się w przedziale 9–66 µg Cu/g, średnio 15,6 µg Cu/g. W głównym strumieniu dymu papierosowego znajduje się około 0,05 µg Cu/papieros. Dzienna ekspozycja na miedź osób wypalających jedną paczkę papierosów na dobę wynosi 1 µg Cu [12].

Stężenie miedzi w organizmie szacuje się na 100–150 mg. Poziom miedzi w surowicy krwi mieści się w zakresie 0,7–1,3 mg/l i jest zależny od płci. U kobiet stężenie tego pierwiastka jest wyższe niż u mężczyzn. Wysokie stężenie miedzi dodatkowo koreluje ze stężeniem ceruloplazminy, która indukowana jest przez hormony steroidowe. Stosowanie przez kobiety środków antykoncepcyjnych oraz hormonalnej terapii zastępczej może wpływać na poziom miedzi we krwi. Poziom miedzi w surowicy krwi wzrasta także: w czasie ciąży, u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w marskości wątroby, zawale serca, schizofrenii, ciężkich zakażeniach. Homeostaza

miedzi zależy przede wszystkim od równowagi pomiędzy absorpcją a wydalaniem. Miedź kuluje się głównie w wątrobie i stanowi 20% całkowitej puli tego pierwiastka w organizmie. Z ustroju wydalana jest wraz z kałem (20%) i moczem (5%) [13].

Zawartość miedzi w narządach i układach organizmu jest skutecznie regulowana przez mechanizmy kontrolne homeostazy. Działanie toksyczne następuje wówczas, gdy kontrola homeostatyczna w konkretnym kompartmentcie jest przeciążona i/lub gdy podstawowe mechanizmy obronne lub naprawcze są upośledzone. Pierwiastek ten wykazuje działanie toksyczne wówczas, gdy dochodzi do funkcjonalnego uszkodzenia miejsc wiązania metalu do DNA, uszkodzenia enzymów zawierających grupy sulfhydrylowe czy karboksylowe, depolaryzacji błony komórkowej, zmian strukturalnych w cząsteczce receptora lub transportera. Miedź katalizując reakcje Fentona uczestniczy w generowaniu rodników hydroksylowych. Nadmierna produkcja tych rodników uruchamia kaskadę reakcji oksydacyjno-redukcyjnych, które prowadzą do peroksydacji lipidów i oksydacyjnych modyfikacji biocząsteczek takich jak białka lub DNA [14, 15].

W prezentowanej pracy oceniano stężenie miedzi w moczu osób niepalących i palących, biorąc pod uwagę takie czynniki jak: płeć, wiek, czas palenia, liczba wypalanych papierosów/24 h i marka papierosów. W grupie kontrolnej nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy wiekiem a stężeniem miedzi w moczu. Analizując wyniki uzyskane dla całej populacji palaczy, a także palących kobiet i mężczyzn stwierdzono obniżenie stężenia miedzi w moczu. U 52% palaczy poziom miedzi był znacznie obniżony. Obniżenie stężenia miedzi w moczu u kobiet jak i mężczyzn palących nie było zależne od wieku.

Zgodnie z badaniami WOBOSZ, w Polsce pali 42% mężczyzn i 25% kobiet, przy czym 25% palaczy i 8% palaczek to osoby silnie uzależnione od tytoniu [16, 17]. Z danych z piśmiennictwa wynika, że wiek może istotnie wpływać na stężenie miedzi w organizmie, jednakże wyłącznie u kobiet. U mężczyzn takiej zależności nie obserwuje się. Kobiety wydają z moczem więcej miedzi w przeliczeniu na kilogram masy ciała niż mężczyźni. Zwiększone ilości miedzi w moczu stwierdzono także u osób uprawiających sport [18]. Na stężenie miedzi w moczu istotny wpływ na również liczba wypalanych papierosów. Najniższe stężenie miedzi stwierdzono w moczu osób wypalających 11–20 papierosów/24 h. W grupie tej stężenie miedzi zostało obniżone aż o 47%. W grupach palących mężczyzn stężenie miedzi było niższe średnio o 41%. U palących kobiet poziom miedzi w moczu nie zależy od liczby wypalanych papierosów. W badaniach CINDI WHO wykazano, że regularni palacze wypalają średnio 15 sztuk papierosów/24 h [19]. Podobny wynik uzyskano w prezentowanej pracy. Nałogowi palacze wypalali średnio 16 papierosów/24h. Uważa się, że kobiety wypalają mniej papierosów/24 h niż mężczyźni. Zgodnie z danymi zawartymi w ankietach żadna kobieta nie zadeklarowała palenia więcej niż 20 papierosów/24 h. Uzyskane dane są zgodne z badaniami Suwała i wsp. [20]. Autorzy wykazali, że wśród regularnych palaczy tytoniu

dominują mężczyźni, którzy średnio wypalają o około 5 papierosów/24 h więcej niż kobiety. Mężczyźni wypalali maksymalnie 40 papierosów/24 h natomiast kobiety 20 papierosów/24 h. Z kolei nie stwierdzono istotnej zależności między stężeniem miedzi a marką wypalanych papierosów. Poziom miedzi niezależnie od marki papierosów utrzymywał się na podobnym obniżonym poziomie.

Kolejnym czynnikiem wpływającym na poziom miedzi w moczu palaczy był okres palenia. W badanej populacji średni staż palenia regularnych palaczy wynosił 20 lat. Kobiety w momencie badania miały za sobą średnio 18 lat palenia, mężczyźni 21 lat. Maksymalny staż palenia wśród kobiet wynosił 40 lat, u mężczyzn 43 lata. Stężenie miedzi w moczu osób palących 1–10 lat i 11–20 lat zostało obniżone o ponad 40%. Palenie papierosów przez ponad 20 lat skutkowało 29% obniżeniem wydalonej miedzi wraz z moczem. U kobiet palących czas palenia nie wpływa istotnie na stężenie miedzi w moczu. Natomiast u mężczyzn palących zależy od czasu palenia. Panowie palący 1–10 lat wydają o 55%, a 11–20 lat aż o 64% mniej miedzi niż mężczyźni niepalący. Należy przypuszczać, że brak różnic w poziomie stężenia miedzi w moczu kobiet palących może wynikać z fizjologii organizmu. Kobiety z racji cyklu miesięcznego, co miesiąc tracą pewną ilość miedzi wraz z krwią.

Zaobserwowane w niniejszej pracy znacząco niższe stężenie Cu w moczu palących kobiet i mężczyzn w porównaniu z osobami niepalącymi może świadczyć o jej kumulacji w organizmie. Zarówno nadmiar, jak i niedobór jonów miedzi niesie za sobą poważne konsekwencje zdrowotne. Przy niedoborze miedzi obserwuje się: niedokrwistość, pęknięcie naczyń krwionośnych, zwiększoną łamliwość kości, dysfunkcję serca, obniżenie odporności, ograniczenie wzrostu i płodności, a także zaburzenia w funkcjonowaniu układu nerwowego [21]. Z kolei nadmierna kumulacja miedzi w wątrobie prowadzi do choroby Willsona i zaburzeń psychicznych [22]. Zwiększone odkładanie pierwiastka w nerkach uszkadza kanaliki nerkowe, co powoduje zaburzenia wchłaniania zwrotnego i hiperkalciurię, hiperfosfaturię, nefrokalcynozę, a także nadciśnienie tętnicze [23]. W wyniku patologicznego odkładania się miedzi w tkankach obserwuje się zaburzenia w miesiączkowaniu, płodności, ginekomastię a także zmiany w kościach i stawach. Wykazano, że wzrost stężenia miedzi w organizmie prowadzi aż w 88% badanych przypadków do wystąpienia osteoporozy, co może skutkować częstymi złamaniami i dolegliwościami bólowymi [24]. Na poziom miedzi w moczu może wpływać kadm zawarty w papierosach. Wiadomo, że kadm jest składnikiem dymu tytoniowego, a jego kumulacja skorelowana jest dodatnio z podwyższoną syntezą metalotioneiny w tkankach. Wzrost stężenia metalotioneiny powoduje wzrost kumulacji miedzi w narządach i obniżenie jej wydalania z moczem [25].

WNIOSKI

1. Palenie papierosów istotnie wpływa na poziom miedzi w moczu. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn palących stwierdzono obniżenie stężenia miedzi w moczu, co

może świadczyć o zwiększonej jej kumulacji w organizmie. Nadmierna kumulacja miedzi jest bardzo niebezpieczna, ponieważ może wykazywać działanie toksyczne w stosunku do wielu narządów i układów.

Badania finansowano w ramach pracy statutowej Nr 133-21581

PIŚMIENNICTWO

1. Kołodziejczyk J. Wpływ biernego palenia na stan zdrowia osób niepalących. *Kosmos. Probl Nauk Biol.* 2002;51(1):47-55.
2. Durkalec-Michalski K., Suliburska J., Krejpcio Z et al. Palenie tytoniu a poziom wybranych składników mineralnych we krwi pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Nowiny Lek.* 2010;79(4):279-284.
3. He J, Reynolds K, Chen J et al. Cigarette smoking and erectile dysfunction among Chinese men without clinical vascular disease. *Am J Epidemiol.* 2007;15:441-444.
4. Mehra R, Moore BA, Crothers K et al. The association between Marijuana smoking and lung cancer. *Arch Intern. Med.* 2006;166:1359-1360.
5. Florek E, Piekoszewski W. Toksykologiczne aspekty palenia tytoniu. *Pol Med Rodz.* 2004;6(3):789-795.
6. Gutkowski P, Kostrzewa M. Uzależnienie od nikotyny. *Acta Pneumol Allergol Pediatr.* 2009;12(1-2):9-12.
7. John U, Meyer C, Hanke M et al. Smoking status, obesity and hypertension in a general population sample: a cross-sectional study. *Q J Med.* 2006;99:407-411.
8. Lavi S, Prasad A, Yang EH et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest and early coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115:2621-2629.
9. Suliburska J, Duda G, Krejpcio Z. Wpływ palenia papierosów na stężenie wybranych mikroelementów w surowicy krwi i włosach osób dorosłych. *Przeg Lek.* 2007;64(10): 710-712.
10. Machoy Z, Dąbrowska E, Ferlas E. Copper and copper enzymes. *Pol Tyg Lek.* 1984;39(15):527-530.
11. Gertig G, Przemysławski J. *Bromatologia. Zarys nauk o żywieniu i zdrowiu.* Warszawa: PZWL, 2006/2007.
12. Gałazyn-Sidorczuk M, Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking. *Environ Monit Assess.* 2008;137:481-493.
13. Miniuk K, Moniuszko-Jakoniuk J, Kulikowska E. Biodostępność oraz stany chorobowe przy niedoborze miedzi. *Pol Tyg Lek.* 1991;46(24-26):476-478.
14. *Environmental Health Criteria 200. Copper.* World Health Organization. Geneva, 1998.
15. Kulikowska-Karpińska E, Czerw K. Ocena stężenia 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (8-OHdG) w moczu osób palących papierosy. *Wiad Lek.* 2015;68(1):32-38.
16. Maniecka-Bryła I, Maciak A, Kowalska A et al. Częstość palenia tytoniu wśród uczestników Programu Profilaktyki Wczesnego Wykrywania Chorób Układu Krążenia. *Med Pr.* 2009;60(2):109-115.
17. Polakowska M, Piotrowski W, Tykarski A et al. Nałóg palenia tytoniu w populacji polskiej. Wyniki badania WOBOSZ. *Kardiologia Pol.* 2005;63(6)supl.:1-6.
18. Bertazzo A, Costa C, Biasiolo M et al. Determination of copper and zinc levels in human hair: influence of sex, age and hair pigmentation. *Biol Trace Elem Res.* 1996; 52(1):37-53.
19. Suwała M, Gerstenkorn A, Kaczmarczyk-Chałas K. Palenie tytoniu u osób w starszym wieku. Badanie Programu CINDI WHO. *Przeg Lek.* 2005;62(supl.3):55-59.
20. Suwała M, Drygas W, Gwizdała K. Palenie tytoniu w małych gminach województwa łódzkiego. *Przeg Lek.* 2009;66(10):760-764.
21. Jabłońska-Trypuć J. Aktywność biologiczna wybranych mikroelementów w skórze i ich rola w cukrzycy. *Przeg Kardiodiabetol.* 2007;67(10):843-846.
22. Litwin T, Członkowska A. Choroba Wilsona – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. *Post Nauk Med.* 2012;25(1):34-44.
23. Wiebers DO, Wilson DM, McLeod RA et al. Renal stones in Wilson's disease. *Am J Med.* 1979;67:259-254.
24. Canelas HM, Carvalho N, Scaff M et al. Osteoarthropathy of hepatolenticular degeneration. *Acta Neurol Scand.* 1978;57:481-487.
25. Saito S. The effect of cadmium on zinc and copper in liver and in metallothionein. *Res Comm Mol Pathol Pharmacol.* 1996;94:265-269.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Elżbieta Kulikowska-Karpińska

Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok
e-mail: elzbieta.kulikowska-karpinska@umb.edu.pl

Nadesłano: 09.03.2017

Zaakceptowano: 12.09.2017

WARTOŚĆ ROKOWNICZA MUTACJI GENU KCNQ1 U CHORYCH PO ZAWALE SERCA

THE PROGNOSTIC VALUE OF KCNQ1 GENE MUTATIONS IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Marlena Olszak-Waśkiewicz, Elżbieta Kramarz

KLINIKA KARDIOLOGII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, CSK MON WIM, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Mutacje w genach kanałów jonowych należą do czynników ryzyka nagłego zgonu sercowego.

Cel: Ocena wartości rokowniczej mutacji A2753831C, C2505734T, C2505846A, G2753881A, T2755854C, T2755875G w genie KCNQ1 u chorych po zawale serca.

Materiał i metody: Badaniem objęto 100 chorych po zawale serca, których podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowili chorzy z mutacjami (n = 23), grupę II chorzy bez mutacji (n = 77). U wszystkich wykonano badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne, EKG, Holter EKG i Echo serca. Badania powtarzano co 12 miesięcy. W czasie obserwacji odnotowywano zdarzenia sercowe, w tym zgony.

Wyniki: Średni czas obserwacji wynosił $8 \pm 4,3$ roku. Mutacje w genie KCNQ1 stwierdzono u 23 osób. Występowały one czterokrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Między grupą chorych, którzy zmarli a grupą chorych, którzy przeżyli różnice istotne statystycznie wykazały takie parametry jak: QRS ≥ 110 ms, QTc ≥ 440 ms, liczba VEBs ≥ 100 na dobę, NSVT oraz LVEF $\leq 40\%$. Czynnikiem najmocniej korelującym ze zgonami były LVEF $\leq 40\%$ i liczba VEBs ≥ 100 na dobę. Na zgony nie miały wpływu mutacje w genie KCNQ1 oraz czas trwania PQ ≥ 200 ms i QTd ≥ 60 ms.

Wnioski: U chorych po zawale serca występowanie mutacji w genie KCNQ1 jest częstsze u mężczyzn niż u kobiet. W tej grupie chorych obecność mutacji w genie KCNQ1 nie jest dodatkowym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności. W przewidywaniu zgonu u chorych po zawale serca istotną wartość predykcyjną ma LVEF $\leq 40\%$ i liczba VEBs ≥ 100 na dobę.

SŁOWA KLUCZOWE: zawał serca, zgon, mutacje, gen KCNQ1

ABSTRACT

Introduction: Ion channel gene mutations are risk factors for SCD.

The aim: To assess the prognostic value of A2753831C, C2505734T, C2505846A, G2753881A, T2755854C and T2755875G mutations in the KCNQ1 gene in patients after MI.

Material and Methods: The study group of 100 patients after MI was divided into two groups: patients with mutations (n=23) and patients without mutations (n=77). The subjects underwent physical examinations, laboratory tests, ECG, Holter ECG and echocardiography. The examinations were repeated every 12 months. Cardiac events including deaths occurred during the observation period.

Results: The mean observation time was $8 \pm 4,3$ years. KCNQ1 gene mutations were found in 23 subjects and were four times more frequent in men than in women. Parameters such as QRS ≥ 110 ms, QTc ≥ 440 ms, VEBs ≥ 100 per 24 hours, nsVT and LVEF $\leq 40\%$ showed statistically significant differences between the group of patients who died and the group of patients who survived. LVEF $\leq 40\%$ and VEBs $\geq 100/24$ h were the factors that correlated the most with deaths. KCNQ1 gene mutations, PQ interval ≥ 200 ms and QTd ≥ 60 ms had no impact on death.

Conclusions: The occurrence of KCNQ1 gene mutations in patients after MI is higher in men than in women. The presence of KCNQ1 gene mutations is not an additional risk factor for increased mortality in patients after MI. LVEF $\leq 40\%$ and VES $\geq 100/24$ h have a significant prognostic value in predicting deaths in patients after MI.

KEY WORDS: myocardial infarction, death, mutations, KCNQ1 gene

Wiad Lek 2017, 71, 4, 703-706

WSTĘP

Choroby układu krążenia są nadal główną przyczyną zgonów w Polsce. W tej grupie schorzeń najczęściej występuje choroba wieńcowa, a przede wszystkim jej powikłanie, jakim jest zawał serca [1]. Wśród chorych po zawale serca ryzyko groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca i nagłego zgonu sercowego (SCD – *sudden cardiac death*) jest o wiele większe niż w populacji ogólnej. Na wystąpienie groźnej arytmii komorowej ma wpływ: czas trwania zespołu QRS, nieprawidłowości

dotyczące odstępu QT, liczba przedwczesnych pobudzeń komorowych. Czynnikiem ryzyka SCD u chorych po zawale serca jest frakcja wyrzutowa lewej komory [2–10]. Obecnie w piśmiennictwie zwraca się coraz większą uwagę na rolę mutacji w genach kodujących białka kanałów jonowych w obrębie kardiomiocytów. Opisano występowanie mutacji w genie KCNQ1 u chorych po przeżytym zawale serca [11]. Gen KCNQ1, który koduje białko kanału potasowego w różnych narządach, między innymi w obrębie kardiomiocytów, zloka-

lizowany jest w chromosomie 11p15.5 [12]. Mutacje w genie KCNQ1 stanowią podłoże kanałopatii i są odpowiedzialne za wiele chorób uwarunkowanych genetycznie, takich jak: wrodzony zespół długiego QT (LQTS – *Long QT Syndrome*) i krótkiego QT (SQTS – *Short QT Syndrome*). LQTS i SQTS charakteryzują się wydłużeniem lub skróceniem odstępu QT w elektrokardiogramie, co jest przyczyną występowania groźnej arytmii komorowej i SCD [13–16].

Dotychczas nie ma prac oceniających kliniczne znaczenie mutacji genu KCNQ1 jako czynnika wpływającego na występowanie zgonów u chorych po zawale serca. Celem badania była ocena wartości rokowniczej mutacji A2753831C, G2753881A, C2505734T, C2505846A, T2755854C, T2755875G w genie sercowego kanału jonowego KCNQ1 u chorych po zawale serca.

MATERIAŁ I METODY

Do badania zakwalifikowano 100 chorych po przebytym zawale serca, kobiety i mężczyzn w wieku od 40 do 90 lat, u których przeprowadzono badania genetyczne w kierunku mutacji w genie KCNQ1. Dane dotyczące sposobu wykonania badań genetycznych zostały opublikowane w czasopiśmie *Cardiology Journal* [11]. Kryterium włączenia do badania był udokumentowany przebieg co najmniej przed trzema miesiącami zawału serca. Z badania wykluczono chorych w IV klasie CCS choroby wieńcowej, z zaburzeniami elektrolitowymi oraz chorobami nowotworowymi.

U wszystkich chorych włączonych do badania przeprowadzono: badanie podmiotowe, przedmiotowe, badania laboratoryjne (morfologia, jonogram, kreatynina, eGFR, ALT, AST, poziom glukozy we krwi, profil lipidowy), spoczynkowy standardowy zapis EKG, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera oraz badanie echokardiograficzne serca. W standardowym zapisie EKG oceniano czas trwania: odstępu PQ, zespołu QRS, załamek T, odstępu QT, skorygowanego odstępu QT według wzoru Bazetta (QTc) oraz dyspersji QT (QTd). Za prawidłowy czas trwania odstępu PQ przyjmowano wartość <200 ms, zespołu QRS <110 ms, skorygowanego odstępu QTc <440 ms oraz dyspersji QTd <60 ms. Ocena badania holterowskiego obejmowała liczbę i rodzaj przedwczesnych pobudzeń komorowych (VEBs – *Ventricular Ectopic Beats*), obecność nietrwałego częstoskurczu komorowego (NSVT – *Nonsustained Ventricular Tachycardia*) i/lub trwałego częstoskurczu komorowego (SVT – *Sustained Ventricular Tachycardia*). W badaniu echokardiograficznym serca oceniano grubość i kurczliwość mięśnia lewej komory, czynność zastawek oraz frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF – *Left Ventricular Ejection Fraction*). U wszystkich chorych badanie podmiotowe, przedmiotowe, EKG, badanie holterowskie oraz Echo 2-d powtarzano w odstępie 12 miesięcznym. W czasie trwania obserwacji odnotowywano występowanie zdarzeń sercowych, w tym zgonów i przyczyn zgonów.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej korzystając z pakietu Statistica 12. Do określenia wartości średnich parametrów elektrokardiograficznych i echokardio-

graficznych stosowano statystyki opisowe. Do porównania poszczególnych parametrów między grupami stosowano analizę jednoczynnikową *log-rank*. Parametry, które wykazały istotność statystyczną poddano analizie regresji.

WYNIKI

Czas obserwacji wynosił 1–13 lat (średnio $8 \pm 4,3$ roku). W badanej grupie 100 chorych po przebytym zawale serca było 27 kobiet w wieku od 54 do 79 lat, średnia 69 lat i 73 mężczyzn w wieku od 43 do 83 lat, średnia 67 lat. Z badanej grupy 100 chorych po przebytym zawale serca mutacje w genie KCNQ1 stwierdzono u 23 osób. Spośród 23 chorych z mutacjami w genie KCNQ1 u 18 chorych była to mutacja T2755875G w intronie 14, u jednej osoby mutacja T2755875G w intronie 14 i równocześnie mutacje C2505734T w eksonie 1 oraz G2753881A w intronie 12, u dwóch osób mutacja A2753831C w eksonie 12, u jednej osoby mutacja C2505846A w intronie 1 i u jednej osoby T2755854C w intronie 14. Badanych chorych podzielono na dwie grupy. Grupa I obejmowała chorych, u których w genie KCNQ1 stwierdzono przynajmniej jedną z wykrytych mutacji. W grupie tej były 2 kobiety w wieku 67 i 68 lat oraz 21 mężczyzn w wieku 46–83 lat, średnia 68 lat. Grupa II obejmowała 77 chorych po przebytym zawale serca, bez mutacji w genie KCNQ1. W tej grupie było 25 kobiet w wieku 54–79 lat, średnia 69 lat oraz 52 mężczyzn w wieku 43–81 lat, średnia 66 lat. Częstość występowania mutacji w genie KCNQ1 była znamienne większa u mężczyzn niż u kobiet (28,8% vs. 7,4%, $\chi^2 = 5,08$, $p = 0,0242$). Charakterystykę obu grup dotyczącą chorób współistniejących oraz stosowanego leczenia przedstawia tabela I.

Charakterystykę badanych parametrów elektrokardiograficznych w grupie chorych z mutacją i bez niej w genie KCNQ1 przedstawia tabela II. Jak wynika z tabeli średni czas trwania odstępu PQ, zespołu QRS, odstępu QTc oraz dyspersji QT ocenianych na podstawie elektrokardiogramu standardowego w grupie chorych bez mutacji był nieznacznie dłuższy niż w grupie z mutacjami w genie KCNQ1, ale nieistotny statystycznie. Czas trwania zespołu QRS ≥ 110 ms był większy w grupie I niż w grupie II, ale nieistotny statystycznie. Czas trwania odstępu QTc ≥ 440 ms

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy z i bez mutacji w genie KCNQ1.

Dane	Grupa z mutacjami [N(%)]	Grupa bez mutacji [N(%)]
NT	20 (87)	52 (67,5)
Cukrzyca	9 (39,1)	13 (16,9)
PTCA	14 (60,9)	35 (45,5)
CABG	6 (26,1)	14 (18,2)
Leki AA	6 (26,1)	22 (28,6)
Tętniak serca	0 (0)	5 (6,5)
LVEF $\leq 40\%$	3 (13)	16 (21)

NT – nadciśnienie tętnicze, PTCA – przeszłorna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, AA – leki antyarytmiczne, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

Tabela II. Charakterystyka badanych parametrów elektrokardiograficznych w grupie chorych z mutacją i bez niej w genie KCNQ1.

Parametry	Grupa z mutacjami	Grupa bez mutacji	Wartość p
Odstęp PQ	130–240 ms średnia 166 ms	130–280 ms średnia 177 ms	0,2318
Zespół QRS	80–120 ms średnia 102 ms	80–160 ms średnia 103 ms	0,1226
Odstęp QTc	360–491 ms średnia 425 ms	332–565 ms średnia 426 ms	0,8739
Dyspersja QT	10–80 ms średnia 36 ms	10–80 ms średnia 42 ms	0,5816
Załamek T	130–210 ms średnia 166 ms	130–210 ms średnia 163 ms	0,1119
QRS ≥ 110 ms [N(%)]	11 (48)	35 (45)	0,8413
QTc ≥ 440 (ms) [N(%)]	7 (30)	24 (31)	0,9467
VEBs ≥ 100 /dobę [N(%)]	13 (57)	39 (51)	0,6208
NSVT [N(%)]	3 (13)	16 (21)	0,4066

Tabela III. Porównanie częstości występowania poszczególnych parametrów w grupie chorych, którzy zmarli i grupie chorych, którzy przeżyli (log-rank).

Parametry	Test log-rank	Wartość p
Mutacje genu KCNQ1	0,3569	0,7212
PQ ≥ 200 ms	0,8512	0,3947
QRS ≥ 110 ms	3,1648	0,0016
QTc ≥ 440 ms	2,7600	0,0058
QTd ≥ 60 ms	0,7367	0,4613
VEBs ≥ 100 /dobę	3,6364	0,0003
NSVT	2,1536	0,0313
LVEF $\leq 40\%$	3,7891	0,0002

Tabela IV. Wpływ parametrów na występowanie zgonów u chorych po przebytych zawale serca.

Parametry	Hazard względny	95% przedział ufności	Wartość p
QRS ≥ 110 ms	1,3654	0,7033–2,6506	0,3575
QTc ≥ 440 ms	1,7490	0,9347–3,2729	0,0804
VEBs ≥ 100 /dobę	2,1576	1,0834–4,2968	0,0287
NSVT	1,0628	0,5240–2,1556	0,8660
LVEF $\leq 40\%$	2,2368	1,1278–4,4363	0,0212

był nieznacznie większy w grupie bez mutacji niż grupie z mutacjami, ale nieistotny statystycznie. W badaniu holterowskim liczba chorych z VEBs ≥ 100 na dobę była większa w grupie I niż w grupie II, ale nieistotna statystycznie. Epizody NSVT obserwowano częściej w grupie II niż w grupie I, ale różnica nie była istotna statystycznie.

Czynniki, które mogły mieć wpływ na występowanie zgonów poddano analizie jednoczynnikowej log-rank. Porównanie częstości występowania poszczególnych parametrów w obu grupach przedstawia tabela III. Wyniki tej analizy wykazały, że czynnikami wpływającymi na śmiertelność u chorych po przebytych zawale serca są szerokość zespołu QRS ≥ 110 ms, czas trwania odstępu QTc ≥ 440 ms, liczba VEBs ≥ 100 na dobę, NSVT oraz LVEF $\leq 40\%$. Do czynni-

ków, które nie wykazały powiązania istotnego statystycznie ze zgonami należą mutacje w genie KCNQ1, czas trwania odstępu PQ ≥ 200 ms, czas trwania dyspersji QT ≥ 60 ms.

Cechy, które wykazały istotność statystyczną poddano analizie regresji. Wyniki tej analizy przedstawia tabela IV. Analiza wykazała, że czynnikami najmocniej powiązanymi z występowaniem zgonów u chorych po zawale serca są LVEF $\leq 40\%$ i liczba VEBs ≥ 100 na dobę.

DYSKUSJA

Mimo postępu, jaki dokonuje się w zakresie przedłużenia życia chorym po zawale serca ciągle poszukiwane są nowe czynniki ryzyka zagrożenia nagłym zgonem sercowym. Oprócz znanych

czynników ryzyka SCD u chorych po zawale serca obecnie coraz większą rolę odgrywają mutacje w genach sercowych kanałów jonowych. Wykazano związek mutacji w genie KCNQ1 z podwyższonym ryzykiem SCD w zespole długiego i krótkiego QT [17].

Przeprowadzone przez nas badanie u chorych po zawale serca oceniające wartość rokowniczą mutacji w genie KCNQ1 nie wykazało związku między obecnością mutacji w genie KCNQ1 a występowaniem zgonów. Prawdopodobną przyczyną braku związku między mutacjami a zgonami było włączenie wszystkich typów mutacji do jednej grupy. Powodem połączenia tych mutacji w jedną grupę była mała liczebność poszczególnych typów mutacji. Być może analiza każdego typu mutacji oddzielnie wykazałaby związek ze zgonem. Kolejną przyczyną braku związku między mutacjami a zgonem może być brak wyodrębnienia nagłych zgonów sercowych. Brak wyodrębnienia nagłych zgonów sercowych wynikał z tego, że większość chorych zmarła poza szpitalem i trudno było ustalić, czy był to nagły zgon sercowy.

W naszym badaniu zwraca uwagę występowanie u chorych po zawale serca mutacji w genie KCNQ1 czterokrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Takie częstsze występowanie mutacji w zależności od płci opisywane jest w piśmiennictwie między innymi w zespołach arytmogennych o podłożu genetycznym, takich jak: zespół wydłużonego QT, w którym dominuje płeć żeńska czy zespół Brugadów i katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy – dominacja płci męskiej [18, 19].

W przeprowadzonym badaniu u chorych po zawale serca potwierdzono związek ze śmiertelnością ogólną takich czynników ryzyka, jak: frakcja wyrzutowa lewej komory, szerokość zespołu QRS, obecność licznych przedwczesnych pobudzeń komorowych, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa.

Potrzebne są dalsze badania u chorych po przebytym zawale serca, obejmujące większe grupy chorych, oceniające związek obecności poszczególnych typów mutacji w genie KCNQ1 z występowaniem zgonów.

WNIOSKI

1. Występowanie mutacji w genie KCNQ1 u chorych po zawale serca jest częstsze u mężczyzn niż u kobiet.
2. Obecność mutacji w genie KCNQ1 nie jest dodatkowym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności u chorych po zawale serca.
3. W przewidywaniu zgonu u chorych po zawale serca istotną wartość predykcyjną ma liczba VEBs ≥ 100 na dobę i LVEF $\leq 40\%$.

PIŚMIENNICTWO

1. Strzelecki Z, Szymborski J (eds). Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa, 2015.
2. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT): design and clinical protocol. *PACE* 1991;14(5):920–927.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933–1940.

4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877–883.
5. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341(25):1882–1890.
6. Ahnve S, Gilpin E, Madsen EB, Froelicher V, Henning H, Ross Jr J. Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction. A multicenter study of 865 patients. *Am Heart J* 1984;108(2):395–400.
7. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measures by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991;83(6):1888–1894.
8. Dąbrowski A, Piotrowicz R. Lengthening of QT interval before the appearance of ventricular tachycardia as a marker of sudden cardiac death. *New Frontiers of Arrhythmia* 1993;12:579–582.
9. Sosnowski M, Czyż Z, Petelenz T, Łęski J, Tendera M. Evaluation of non-linear dynamics of ventricular repolarization in normal subjects and in patients after myocardial infarction. *ANE* 1997;2(2):104–113.
10. Pytkowski M. Nagły zgon sercowy. In: Pruszczyk P, Hryniewicz T, Drożdż J (eds). *Kardiologia z elementami angiologii*, cz. II. Medical Tribune 2009, 289–301.
11. Olszak-Waśkiewicz M, Dziuk M, Kubik L, Kaczanowski R, Kucharczyk K. Novel KCNQ1 mutations in patients after myocardial infarction. *Cardiol J* 2008;15(3):252–260.
12. Jespersen T, Grønnet M, Olesen SP. The KCNQ1 potassium channel: from gene to physiological function. *Physiology* 2005;20(6):408–416.
13. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Hum Mutat* 2009;30(11):1486–1511.
14. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet* 2008;372(9640):750–763.
15. Zhang L, Vincent M, Baralle M et al. An intronic mutation causes long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1283–1291.
16. Chen S, Zhang L, Bryant RM et al. KCNQ1 mutations in patients with a family history of lethal cardiac arrhythmias and sudden death. *Clin Genet* 2003;63(4):273–282.
17. Loussouarn G, Baró I, Escande D. KCNQ1 K⁺ channel-mediated cardiac channelopathies. *Methods Mol Biol* 2006;337:167–183.
18. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136(2):205–212.
19. Biernacka EB. Genetycznie uwarunkowane zaburzenia rytmu a płeć. *Przegl Lek* 2014;3:139–141.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Marlena Olszak-Waśkiewicz

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel.. 501-519-809
e-mail:meridiap@interia.pl

Nadesłano: 21.03.2017

Zaakceptowano: 27.07.2017

EFFECT OF QUERCETIN ON PARAMETERS OF CENTRAL HEMODYNAMICS AND MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE

WPŁYW KWERCETYNY NA PARAMETRY CENTRALNEJ HEMODYNAMIKI ORAZ NIEDOKRWIENIE MIOKARDIUM U PACJENTÓW ZE STABILNĄ CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA

Natalia I. Chekalina, Svitlana.V. Shut^{*}, Tetiana. A. Trybrat, Yurii.H. Burmak, Yeuchen.Ye. Petrov, Yulia.I. Manusha, Yurii.M. Kazakov
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

The aim: The aim of our research was to study the effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease (CHD).

Material and methods: The research involved 85 patients with CHD: stable angina pectoris, FC II, and 30 healthy individuals made up the control group. After 1.5 months of stabilizing therapy (β -blockers, statins, aspirin) patients with CHD were randomized into 2 groups — the research group (30 people) and the comparison group (55 people). Quercetin at a dose of 120 mg per os daily was added to standard treatment of the patients of the research group (with CHD), patients of the comparison group continued receiving the same treatment. The day before randomization and 2 months after prescribing differentiation therapy to the patients, echocardiography (echo) and 24 hour Holter ECG monitoring were made.

Results: Clinical evaluation of echocardiography revealed that diastolic dysfunction of the left ventricle (LV) had been found in 100% of patients studied: in 97.6% — in the form of violation of relaxation (type I), in 2.4% of patients — in the form of pseudonormalization (type II). The 24 hour Holter ECG monitoring revealed episodes of myocardial ischemia (10.7 $\pm$ 2.7 episodes a day), premature atrial contractions (PACs) and premature ventricular contractions (PVCs) in patients with stable CHD. After a two-month term of therapy in patients of both research and comparison groups left ventricular systolic function in terms of ejection fraction (EF) of LV significantly improved (by 4.5% and 3.2% respectively). LV diastolic function improved in both groups in terms of the ratio of the phases of the transmitral flow E/A, also IVRT significance decreased ($p < 0.05$). DT value dropped significantly influenced by quercetin, in the comparison group it didn't change. According to the 24 hour Holter ECG monitoring, the total time and number of episodes of ST segment depression decreased with dominative results in quercetin group. PVC number was significantly reduced only by influence of therapy with quercetin ($p = 0.0022$).

Conclusions: The data have shown cardioprotective properties of quercetin in conditions of CHD.

KEY WORDS: coronary heart disease, quercetin, central hemodynamics, myocardial ischemia, echocardiography, 24 hour Holter ECG monitoring.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 707-711

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of disability and mortality in Ukraine. According to WHO, coronary heart disease (CHD) tops the list of 10 leading causes of death globally (12.8%), while among people of working age the figure is 28.3% [1]. CHD as the part of CVD results into primary disability in 35.1% of adult population and 37.4% of people of working age. Disappointing statistics makes finding effective means of prevention and treatment of CHD urgent and relevant [2, 3].

Recently, researchers' attention has been drawn to polyphenols of plant origin. One of the representatives of polyphenols is flavonoid quercetin — 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-chromen-4-1. Quercetin belongs to a group of vitamin P, its natural sources are onions, apples, blueberries, green tea, beans, broccoli and many others [4]. Quercetin is found to have anti-inflammatory, antileukotriene, membrane stabilizing, antihypertensive, hypolipidemic action, etc. In water-soluble form for intravenous use quercetin is effective to reduce the

focus of necrosis in acute myocardial infarction, as well as to improve systolic function of the left ventricle (LV) in patients with congestive heart failure [4, 5, 6].

THE AIM

The aim of our research has been to study the effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease.

MATERIALS AND METHODS

A prospective, open, randomized, controlled clinical research in parallel groups has been conducted. The study involved 85 patients with CHD: stable angina pectoris, FC II, heart failure (HF), FC I-II, according to the functional classification of the New York Heart Association (NYHA) (47 men and 38 women aged 56 $\pm$ 9.2) and 30 healthy individuals (16 women and 14 men aged 34 $\pm$ 5.6), amounted to

Chart I. Parameters of central hemodynamics in patients with stable CHD under the therapy

Group / Parameter, $X \pm \sigma$	Group of healthy individuals, n=30	Comparison group, n=55		Research group, n=30	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
EDD LV, cm	4.84±0.26	5.00±0.29	4.98±0.26	4.94±0.33	4.88±0.30
p		0.596		0.192	
ESD LV, cm	3.24±0.18	3.64±0.26	3.58±0.31	3.59±0.33	3.46±0.17
p		0.010		0.060	
EDV LV, ml	108.83 ±13.01	117.10±13.83	119.45 ±18.10	115.86±17.49	112.64±16.05
p		0.471		0.104	
ESV LV, ml	43.48±12.46	55.00±9.38	51.90±9.34	55.57±11.31	52.86±9.00
p		0.065		0.230	
SV LV, ml	66.96±9.61	62.95±8.38	62.65±6.74	59.00±11.41	60.79±10.23
p		0.837		0.364	
LVEF, %	61.04±3.75	53.20±4.20	54.90±4.01	52.57±4.90	54.93±3.51
p		0.0082		0.0062	
LA, ml	3.20±0.24	3.59±0.39	3.66±0.35	3.79±0.32	3.66±0.24
p		0.330		0.046	
IVRT, ms	71.31±9.15	91.35±8.43	89.35±8.46	93.50±8.44	90.79±9.16
p		0.016		0.033	
DT, ms	157.96±19.79	207.25±19.04	206.5±16.51	217.14±22.88	210.93±18.47
p		0.838		0.0098	
vE, m/s	0.64±0.07	0.39±0.07	0.41±0.08	0.40±0.07	0.43±0.08
p		0.176		0.190	
vA, m/s	0.40±0.07	0.51±0.06	0.50±0.07	0.50±0.08	0.46±0.07
p		0.350		0.131	
E/A, RVU	1.61±0.22	0.76±0.12	0.82±0.12	0.78±0.17	0.84±0.16
p		0.019		0.021	

the control group. Shortly before every patient signed the informed consent to participate in the research, according to the requirements of the Declaration of Helsinki of 1975. Verification of diagnosis of CHD was carried out due to the recommendations of the European Society of Cardiology [7]. The criteria for inclusion into the research were men and women's age of 40-74, absence of destabilizing flow of CHD for at least two months, the patient's informed consent to participate in the research and his/her willingness to cooperate. Exclusion criteria were: the presence of Stage II hypertension, arrhythmias as a permanent form of atrial fibrillation, high grade extrasystole (Grade III Lown and above), second-degree nodal blocks, full block of left or right bundle branch, myocardial infarction history, congenital and acquired heart disease, rheumatic diseases, DM and other endocrine diseases, chronic liver disease and kidney failure function, cancer.

At the stage of selecting laboratory tests were being conducted, according to a standard protocol of examination of patients with stable CHD. Instrumental patients' study included electrocardiography (ECG) in 12 standard leads, veloergometry (VEM), ultrasound of the carotid arteries (CA) with the defin-

ing intima-media complex (IMC) [7]. To verify the presence of heart failure patients were tested with the 6-minute walking per standard protocol (Enright & Sherill, 1998) [8].

After a preliminary examination of a random sample patients with CHD were randomized into 2 groups — the research group (30 people) and the comparison group (55 people). All patients were prescribed stabilizing standard therapy, according to the recommendations of the European Society of Cardiology [7]. For 1.5 months patients were taking β -blockers (5-10 mg of bisoprolol daily), statins (10 mg of atorvastatin daily), 100 mg of aspirin per day, short-acting nitrates (isosorbide dinitrate as oral spray) on demand. After the course of stabilizing therapy the patients had a comprehensive clinical and laboratory, and instrumental tests. To achieve the target goal echocardiographic parameters and 24 hour Holter ECG monitoring have been studied.

Echocardiography was performed by the standard method using microconvex multifrequency probe (2.5/3.5/5.0 MHz). The linear dimensions of M- and B-mode: LV end-diastolic dimension (EDD), LV end-systolic dimension (ESD), diameter of the left atrium (LA) were being

Chart II. Parameters of 24 hour Holter ECG monitoring in patients with stable CHD under the therapy

Group / Parameter, $\bar{X} \pm \sigma$		Comparison group, n=55		Research group, (quercetin), n=30	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
"Total ischemic burden"	ST depr, episodes	11.20 ± 2.66	8.30 ± 2.11	10.12 ± 2.76	7.33 ± 1.82
	p	0.0005		9.23E-005	
	Σt ST depr, min.	50.20 ± 10.63	39.80 ± 11.51	54.25 ± 14.32	39.75 ± 13.06
	p	3.44E-006		0.0004	
	ST depr max, μV	240.70 ± 43.28	225.50 ± 36.48	252.58 ± 70.18	222.00 ± 41.19
	p	0.281		0.130	
«Ectopic beats»	PAC, beats	57.30 ± 42.83	39.40 ± 25.99	65.42 ± 40.41	40.25 ± 26.82
	p	0.024		0.00015	
	PVC, beats	29.20 ± 15.60	24.40 ± 15.90	29.67 ± 19.72	21.50 ± 17.22
	p	0.298		0.0022	

Note: $\bar{X}$ – the sample mean, σ – standard quadratic deviation

determined. LV end-diastolic volume (EDV) and LV end-systolic volume (ESV) were being determined by the modified Simpson. Global contractility of the left ventricle was assessed by stroke volume (SV) and ejection fraction (EF) by automated calculation [9].

LV diastolic function was being investigated by recording the transmitral flow parameters in pulsed-wave Doppler mode (PWD): there were being assessed maximum speed of diastolic filling of the left ventricle — early (E) and late (A), and their ratio (E/A), early diastolic filling deceleration time (DT) and LV isovolumetric relaxation time (IVRT) (while simultaneous analyzing transmitral and aortic blood flow). With PW, the absence of valvular dysfunction was also verified and blood flow velocity in the LV outflow tract (v LVOT) was being evaluated [9].

In order to detect myocardial ischemia and effectiveness of treatment, Holter ECG monitoring was being performed for 24 hours continuously in the course of ordinary daily patients' activities, using diagnostic complex "DX-AKM-03 ArNika" Version 8.3.1, or "ECG WebHolter Beecardia" (Ukraine) Version 8.3.3 (LLC "Diagnostic systems" Kharkiv). We used three bipolar chest leads: Nehb A lead (electrode (–) — the second intercostal space to the right, electrode (+) — the position V_4), which allowed to assess processes of repolarization of lateral parts of LV, modified chest lead CM-6 (electrode (–) — in the right subclavian region, electrode (+) — the position V_6), reflecting mainly the anterolateral segments of LV myocardium, and the chest lead of a three-axis Frank system — Y (electrode (–) — the top of the sternum, electrode (+) — xiphoid process), which described the posterolateral diaphragmatic segments of LV myocardium [10].

We recorded episodes of ischemia, the criteria were considered to be horizontal or downsloping ST segment depres-

sion $>100 \mu V$ and a minimum duration of the depression of 60 seconds, accompanied by anginal pain and its equivalents, according to the diary of the patient, or was asymptomatic. Determination of the depth of ST segment depression was being conducted at a distance of 60 ms from the J point after QRS complex. Integrated indicators were being evaluated: "total ischemic burden" — the sum of all episodes of ST segment depression (ST depr), their total duration (Σt) counting all three leads and the maximum depth (max). The number of "ectopic beats": premature atrial contractions (PACs) and premature ventricular contractions (PVCs) — was being counted. Anti-ischemic therapy efficiency criteria included reducing the total number of episodes of ST depression (by 3 or more per day), their duration and the maximum depth, as well as reducing the number of "ectopic beats" [10].

After examination of the patients of the research group (with CHD) quercetin at a dose of 120 mg per os was added to standard treatment, patients of the comparison group continued receiving the same treatment. After 2 months patients were examined in described above way. During the treatment no complications, allergic reactions, hypersensitivity to medicines in patients were found out.

Statistical analysis of the results of the research was carried out using KyPlot program (KyensLab Inc., Version 2.0 beta 15). The hypothesis of normal distribution was checked by Shapiro – Wilk test. Belonging to one set of samples was verified using Kruskal – Wallis rank test. To compare these study groups before and after treatment, paired Student's t-test was used. When comparing data among the three and more independent groups, under conditions of normal distribution, unpaired t-Student test with Bonferoni corrections and analysis of variance (ANOVA) was used. Data of statistical analysis was presented in

the form of $X \pm \sigma$, where X was the average value, σ – standard deviation. Differences in data were considered to be accurate if the level of significance of p -value was <0.05 .

RESULTS

In patients with stable CHD left ventricular systolic function was moderately reduced. Average values of ESD, EDV and ESV of LV were significantly higher than in the group of healthy individuals ($p < 0.05$), but they were within the physiological norm (Table 1). LVEF, as well as SV, were significantly lower compared with the group of healthy individuals ($p < 0.05$). Mean ejection fraction was less than the lower limits of physiological norm (55%). LVOT index value, which to some extent characterizes the contractility of the left ventricle, in patients with stable CHD was lower than in the group of healthy individuals ($p < 0.05$) but remained within the physiological norm (>0.7 m/s) (Chart I).

In the study of transmitral flow in patients with stable CHD a lower rate of early (E) and a greater rate of late (A) diastolic left ventricular filling, than in the group of healthy individuals, was revealed. Value of blood flow phases was impaired — $E/A < 1$. Deceleration time of early diastolic filling of the left ventricle (DT) was increased either related to the parameters of healthy individuals ($p < 0.05$), or in accordance with physiological norms. IVRT in patients with stable CHD was found to be delayed ($p < 0.05$). The diameter of the LA, which indirectly described LV diastolic function in patients with CHD, was higher than in the group of healthy individuals ($p < 0.05$), but remained within the physiological norm (<4.0 cm) (Chart I).

Clinical evaluation of echocardiography revealed that left ventricular diastolic dysfunction had been found in 100% of patients studied, though in 2.4% of patients — in the form of pseudonormalization (type II) ($E \geq A$, $DT >$, $IVRT >$), which was verified by means of Valsalva's test, and in other cases — in 97.6% — in the form of violation of relaxation (type I).

The 24 hour Holter ECG monitoring revealed episodes of myocardial ischemia, mainly during moderate exercise, premature atrial contractions (PACs) and premature ventricular contractions (PVCs) in patients with stable CHD (Chart II).

After the therapy in patients with stable CHD who was taking quercetin in the research group, as well as in the comparison group, LVEF ($p = 0.0062$ and $p = 0.0082$) significantly increased — by 4.5% and 3.2% respectively, but the value of this index between groups did not differ significantly (Chart I). LV diastolic function improved in both groups in terms of the ratio of the phases of the transmitral flow E/A , also IVRT significance ($p < 0.05$) decreased (Chart I). DT value dropped significantly influenced by quercetin (by 2.9%), in the comparison group it didn't change. An indirect but hemodynamically reasonable proof of improved LV diastolic function was decrease of the diameter of the LA found out under the influence of quercetin, unlike in the comparison group (Chart I).

To assess the effectiveness of therapy on rates of myo-

cardial ischemia in patients, the results of 24 hour Holter ECG monitoring were being compared. After treatment in the patients of the research groups daily Σ ST depr and the number of episodes of ST depr decreased (Chart II).

In patients who was on standard treatment Σ ST depr decreased by 20.7%, in patients who took quercetin further — by 26.7%. Number of episodes of ST depr decreased by 15.9% in the comparison group and by 27.6% — in the research group. Significant difference between the groups wasn't found out ($p > 0.05$). The maximum depth of ST segment depression in the comparison group decreased by 6.3%, in the research group — by 12.1%, but the difference in these groups was not significant ($p > 0.05$) (Chart II).

PAC number in patients in both groups after treatment was significantly lower — by 31.2% under the standard therapy and by 38.5% under the influence of quercetin. PVC number was significantly affected only by therapy with quercetin: the daily number reduced by 17.5% (Chart II).

DISCUSSION

According to the analysis carried out, systolic and diastolic LV function improved under the influence of quercetin significantly more than under the standard therapy.

In the comparison group improvement in cardiac hemodynamics could be mainly due to the action of β -blockers, as well as anti-inflammatory and angioprotective action of statins. β -blockers are known to have negative chronotropic effect, reducing myocardial need in oxygen, to increase coronary perfusion by lengthening the time in diastolic ventricular filling, to improve coronary blood flow, especially in ischemic areas of the myocardium, and also to reduce the impact of sympathoadrenal system and to reduce blood pressure [11]. These effects of β -blockers mediate the improvement of pump function of the heart, which has been determined in this study as well.

However, patients of the research group received quercetin under the standard therapy as well. Therefore, the benefits found in this group are associated with the action of quercetin.

Our findings are consistent with the results of other researchers [6, 12]. Thus, according to A. N. Parkhomenko, the use of parenteral forms of quercetin would improve LV systolic function in patients with congestive heart failure [6]. In accordance with clinical and experimental data, quercetin would increase bioavailability of NO and improve myocardial blood flow [13]. Also, according to Sheng R. and colleagues, quercetin would prevent apoptosis of cardiomyocytes, preventing telomere shortening [14].

Quercetin inhibits the activity of metalloproteinases in matrix reducing inflammatory effects and development of fibrosis as well. There has been proven the ability of quercetin to block the transcriptional activity of NF- κ B and other signaling pro-inflammatory cascades that helps to reduce the formation of molecules of inflammation and inhibit the effects mediated by them [15, 16, 17].

According to the 24 hour Holter ECG monitoring, the use of quercetin in patients with stable CHD had advantages

over standard therapy, mainly related to the effect on the electrical instability of the myocardium of the ventricles.

Angioprotective and anti-ischemic effects of quercetin were identified in various scientific studies [4, 13, 18]. According to M.M. Monteiro and colleagues, in the experiment quercetin induced phosphorylation of eNOS and thus increased the availability of NO, contributing vasodilation [19]. Lu Y. and colleagues found out that quercetin could modulate pathways associated with mitochondrial biogenesis, mitochondrial membrane potential, oxidative respiration, and ATP anabolism, which provided cardioprotection [20]. Anti-ischemic effects of quercetin cause that fact: according N. Balasuriya and H.P. Rupasinghe, it acts as a competitive ACE inhibitor, inhibits the vasoconstrictor and proinflammatory effects [21].

CONCLUSIONS

Thus, the use of quercetin in the comprehensive treatment of patients with stable CHD has had a positive impact on the structural and functional condition of the heart — parameters of central hemodynamics, electrical instability and myocardial ischemia, which has been the basis for further study and widespread introduction into clinical practice.

This work is a fragment of the research work “Development of a strategy for the use of epigenetic mechanisms for the prevention and treatment of diseases associated with systemic inflammation”, 2014-2016. (State Registration Number 0114U000784).

REFERENCES

1. Europejs'ka baza danih statistichnoi informacii «Zdorov'ja dlja vsih» [Electronic resource]. — Access mode: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
2. Kovalenko VM, Kornac'kij VM. Stres i hvorobi sistemi krovoobigu (posibnik). K.: DU «NNC «Institut kardiologii imeni akad. M.D.Strazheska», 2015, s. 26-84.
3. Belan OV, Kajdashev IP, Borzykh OA. The features of risk factors, systemic inflammation, and endothelial dysfunction in patients with asthma concurrent with coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv* 2014; 86(3): 34-39.
4. Kawabata K, Mukai R, Ishisaka A. Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food Funct* 2015; 6(5): 1399-1417.
5. Parhomenko AN, Kozuhov SN. Jeftektivnost' vnutrivernoj formy blokatora 5-lipoksigenazy kvercetina u bol'nyh s infarktom miokarda i sindromom ostroj serdechnoj nedostatochnosti: vozmozhnaja svjaz' s korrekciej metabolizma oksida azota. *Ukr. med. chasopis* 2005; 2(46): 45-51.
6. Parhomenko AN, Kozuhov SN. Rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo issledovanija po izucheniju perenosimosti i jeftektivnosti preparata Korvitin u pacientov s zastojnoj serdechnoj nedostatochnost'ju i sistolicheskoj disfunkciej levogo zheludochka. *Ukr. med. chasopis* 2014; 4(102): 71-76.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 2013; 34, 2949-3003.
8. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158(5, Pt. 1), 1384-1387.
9. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur. J. Echocardiogr* 2008; 9, 438-448.
10. Zharinov OJ, Kuc'VO. Holterivs'ke ta fragmentarne monitoruvannja EKG. Kiiv, Medicina svitu, 2010, s. 101-105.
11. Burnett H, Earley A, Voors AA et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ. Heart Fail.* 2017; 1. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529.
12. Mel'nik AV, Voloshuk NI. Vlijanie bioflavonoidov na inducirovannye gipergomocisteinemij izmenenija metabolizma vodorod sul'fida v miokarde i aorte samcov i samok krysi. *Mir Mediciny i Biologii* 2017; 1 (59): 129-133.
13. Lakhanpal P, Rai DK. Role of quercetin in cardiovascular diseases. *Internet Journal of Medical Update* 2008; 3(1). Access mode: <http://www.geocities.com/agnihotrimed>.
14. Sheng R, Gu ZL, Xie ML. Epigallocatechin gallate, the major component of polyphenols in green tea, inhibits telomere attrition mediated cardiomyocyte apoptosis in cardiac hypertrophy. *Int. J. Cardiol.* 2011; 162: 199-209.
15. Kajdashev IP. NF-kB signalizacija kak osnova razvitija sistemnogo vospalenija, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, saharnogo diabeta 2 tipa i ateroskleroza. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal* 2011; 3 (35): 35-40.
16. Kostenko BO, Solovjova NV, Ljashenko LI et al. NF-kB- ta NO-zalezni mehanizmi metabolichnih rozladiv pri nadmirnomu utvorenni v organizmi oksidu azotu. *Tavrich. med.-biol. vestnik.* 2012; 15(3, Ch.2): 342-343.
17. Chekalina NI, Kazakov YuM, Mamontova TV et al. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiadomosci Lekarskie* 2016; LXIX (3, Pt. 2): 475-479.
18. Li Y, Yao J, Han C et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients* 2016; 8(3): 1-14.
19. Monteiro MM, Franca-Silva MS, Alves NF et al. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive. *Molecules* 2012; 17: 12997-13008.
20. Lu Y, Wang RH, Guo BB et al. Quercetin inhibits angiotensin II induced apoptosis via mitochondrial pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(8): 1609-1616.
21. Balasuriya N, Rupasinghe HP. Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract. *Food Chem.* 2012; 135: 2320-2325.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Chekalina Natalia

Patriarch Mstislav str., 10, ap. 6,
t. Poltava, 36002, Ukraine
tel. +380509125953
e-mail: chekalina.ni.med@mail.ru

Received: 25.05.2017

Accepted: 18.08.2017

ANTI-INFLAMMATORY AND ENDOTHELIUM PROTECTIVE EFFECT OF LONG-TERM PIOGLITAZONE INTAKE IN PATIENTS SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA CONCURRENT WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

EFEKT PRZECIWZAPALNY I OCHRONNY WPŁYW NA ŚRÓDBŁONEK DŁUGOTERMINOWEGO STOSOWANIA PIOGLITAZONU U PACJENTÓW Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ Z CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA

Oksana V. Byelan¹, Tetiana V. Mamontova², Liudmyla E. Vesnina², Oksana A. Borzykh¹, Igor P. Kaidashev¹

¹DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE NO.3 WITH PHTHIOLOGY, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

²RESEARCH INSTITUTE FOR GENETIC AND IMMUNOLOGICAL GROUNDS OF PATHOLOGY AND PHARMACOGENETICS, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Treatment of co-morbidities, including bronchial asthma (BA) and coronary heart disease (CHD), is a relevant issue of modern therapy.

The aim of the research is to study the impact of long-term intake of pioglitazone on the development of inflammation and ED in patients with BA concurrent with CHD.

Material and methods: The clinical study involved 50 people aged 40-75 who suffered from asthma concurrent with CHD. On the first day of the study, blood samples were collected and clinical examinations were performed, after which patients were randomized and divided into the control group who continued to receive only the standard therapy, and the study group, who received pioglitazone (Pioglar, Ranbaxy, India) 15 mg once a day along with comprehensive therapy. Re-examination was carried out in 6 months.

Results: It has been found that inclusion of pioglitazone in the course of standard therapy in patients with asthma concurrent with coronary heart within 6 months is a more efficient scheme than the course of standard therapies. According to the data obtained from the patients, there was a significant decrease in respiratory rate ($p < 0.01$), levels of systolic blood pressure ($p < 0.001$) and diastolic blood pressure ($p < 0.001$). Administering pioglitazone contributed to the improvement of respiratory function and airflow obstruction, increased FEV1 performance ($p < 0.01$) and Tiffeneau index ($p < 0.05$). In patients of the study group, intake of pioglitazone helped to reduce angina. Intake of pioglitazone showed a significant decrease in the frequency of angina pectoris FC II ($p < 0.05$) and a significant increase in the frequency of angina FC I ($p < 0.05$), increase in the rate of threshold load power ($p < 0.05$). In assessing endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery, it has been noted that intake of pioglitazone by patients with asthma concurrent with coronary heart disease resulted in a statistically significant increase in the diameter of the brachial artery by an average of 4% ($p < 0.0001$), the maximum blood flow velocity (TAMX) by an average of 40% ($p < 0.0001$), $\Delta\%$ diameter increase in the brachial artery ($p < 0.0001$), and achieved positive indicators of RI ($p < 0.0001$). In assessing endothelium-dependent vasodilation of brachial artery in patients treated with pioglitazone, there was a significant increase in the diameter of brachial artery on average by 5% ($p < 0.0001$) after taking nitroglycerin, an increase in $\Delta\%$ diameter of brachial artery ($p < 0.0001$) and RI ($p < 0.0001$). Inclusion of pioglitazone in the complex therapy for 6 months resulted in a significant decrease in the index of systemic inflammation hs-CRP ($p < 0.0001$) and adhesion marker sVCAM-1 ($p < 0.0001$), total cholesterol ($p < 0.001$), triglycerides ($p < 0.001$).

Conclusion: Thus, these data demonstrate the anti-inflammatory and endothelium protective effects of pioglitazone against the background of standard therapy in patients with BA concurrent with CHD within 6 months, which may enhance the clinical efficacy in the treatment of these diseases.

KEY WORDS: bronchial asthma, coronary heart disease, pioglitazone

Wiad Lek 2017, 71, 4, 712-720

INTRODUCTION

Treatment of co-morbidities, including bronchial asthma (BA) and coronary heart disease (CHD), is a relevant issue of modern therapy. The high risk of cardiovascular events is directly related to the development of inflammation and endothelial dysfunction (ED), which are crucial in the damage of bronchopulmonary and cardiovascular systems [1].

In recent years, the idea of the correction of systemic inflammation and ED has acquired a leading role in

the pathogenetic treatment of asthma concurrent with CHD [2], since the airway inflammation triggers the development of systemic inflammation and ED [3].

However, inhaled corticosteroids (ICS), which are used in the basic anti-inflammatory therapy, are not always clinically effective and pathogenetically feasible in BA against the background of CHD [4]. Earlier in the works of several authors [5, 6, 7] it has been demonstrated that thiazolidinediones have better clinical effects than inhaled corticosteroids in asthma.

It has been noted that thiazolidinediones reduce asthma exacerbation by 21% in patients with asthma and type 2 diabetes mellitus (DM), as compared with patients taking inhaled corticosteroids [6]. Therefore, special attention was drawn to medications of thiazolidinedione group, namely pioglitazone.

Pioglitazone is an agonist of nuclear peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ), providing pleiotropic effects, in particular antihyperglycemic, hypolipidemic, immunomodulating and anti-adhesion actions [7]. The data on the participation of thiazolidinediones in the regulation of inflammation and airway remodeling in asthma are being accumulated [8, 9, 10]. PERISCOPE study results have shown that pioglitazone prevents the progression of coronary atherosclerosis in patients with CHD against the background of type 2 diabetes [11]. However, there is still an open question as to the tactics of prescribing the medications of the group: duration, effectiveness and advantages of this therapy in patients with BA concurrent with CHD.

THE AIM

The aim of the research is to study the impact of long-term intake of pioglitazone on the development of inflammation and ED in patients with BA concurrent with CHD.

MATERIAL AND METHODS

The clinical study involved 50 people aged 40-75 who suffered from asthma concurrent with CHD. The study was conducted in the period from 2011 to 2013 on the basis of Poltava City Hospital No.1 and Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of Ukrainian Medical Stomatological Academy. Before the start of the study, informed consent was obtained from all the participants.

Inclusion criteria were as follows: asthma of varying severity in remission, stable exertional angina.

Exclusion criteria were the history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), myocardial infarction (MI), clinically significant cardiac rhythm and conduction disturbances, interventions, malignant arterial hypertension (AH), chronic heart failure (HF) of III-IV functional class (FC), acute cerebrovascular accident in the acute and subacute periods, diabetes mellitus (DM), glomerular filtration rate < 60 ml / min, increased transaminase levels by 3 or more times, edema of any etiology, systemic connective tissue diseases, cancer and hematological diseases, severe infectious diseases, the presence of hypersensitivity to pioglitazone, inability to perform the spirometry protocol.

The diagnosis of asthma was confirmed on the basis of the criteria of Global Strategy for asthma management and prevention (GINA, revision as of 2009-2014) [12]. CHD was diagnosed in patients by the presence of angina of FC I-IV according to the classification of the Canadian Association of Cardiology and circulatory failure phenomena according to the classification of the New York Heart Association (NYHA).

At the screening stage, patients were examined to verify the diagnoses of asthma and coronary heart disease; to medical history and allergy data were collected, anthropometric measurements – weight, height, body mass index (BMI) (kg/m²) were determined. Respiratory function (RF) was assessed by spirometry (spirograph “Kardioplyus”, Ukraine) with bronchodilator test (salbutamol) by ATS and ERS criteria. Further, the electrocardiogram (ECG) data, and blood pressure (BP) – systolic (SBP) and diastolic (DBP) parameters were recorded. Bicycle ergometry was conducted on the bicycle ergometer Veloergotest 05 (Ukraine) by the method of stepwise load increase with the consequent extension in capacity under the supervision of electrocardiogram (ECG) and blood pressure. Power at the stage I was 150 kgm/min (25 W), at II – 300 kgm/min (50 W), at III – 450 kgm/min (75 W), at IV – 600 kgm/min (100 W), at V – 750 kgm/min (125 W), at VI – 900 kgm/min (150 W), the length of each stage was 3 min. Tolerance of CHD patients to exercise capacity was calculated according to the value of the threshold load capacity and volume of work performed. The threshold load capacity of 150 kg/min (25 W) was considered very low and consistent with angina of FC IV; 300 kgm/min (50 W) – low, FC III; 450 – 600 kgm/min (75-100 W) – medium, FC II; 750 kgm/min (125 W) and above – high exercise capacity, FC I. The criteria for termination of bicycle ergometry were conventional clinical or ECG signs of myocardial ischemia.

All patients to be included in the clinical trial were prescribed conventional treatment, and after the screening study – standard medical therapy, including inhaled corticosteroids (ICS) in the low, medium or high doses, depending on asthma severity in combination with inhaled long-acting β_2 -agonists (ILABA), amlodipine 5 mg once a day, atorvastatin 10 mg once a day, 75 acetylsalicylic acid mg once a day, isosorbide dinitrate 20 mg 2 times a day. Some patients received an additional number of the following medications as prescribed for more than 1 month before the inclusion: anti-leukotrienes – 2 persons (montelukast 10 mg once a day), 28 people depending on the blood pressure dynamics were taking angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE, enalapril 5 mg once a day). Patients were receiving the prescribed treatment during the month to achieve stable indicators for inclusion in the study. On the first day of the study, blood samples were collected and clinical examinations were performed, after which patients were randomized and divided into the control group who continued to receive only the standard therapy, and the study group, who received pioglitazone (Pioglar, Ranbaxy, India) 15 mg once a day along with comprehensive therapy. Re-examination was carried out in 6 months.

Assessment of endothelial function was performed using the method suggested by D.S. Celermajer et al. (1994) [13] on the ultrasound scanner Ultima PA expert (Rodman, Ukraine) in triplex mode with linear transducer of operating frequency of 05.12 MHz. Initially, the diameter of the brachial artery and the maximum linear blood flow velocity (TAMX) were measured.

The functional status of endothelium was evaluated using samples of postocclusive reactive hyperemia, where the

diameter of the brachial artery and the maximum linear blood flow velocity were determined initially and at the 60th second after 5 minutes of the brachial artery compression by the pressure of 50 mmHg above the systolic blood pressure (SBP) level in the patient. Further, endothelium-dependent vasodilation (EDVD) was calculated – the degree of increase in the brachial artery diameter ($\Delta\%$ index) and reactivity index (RI) – the ratio of TAMX after the test to that of before the trial. To assess the myogenic mechanism for the regulation of vascular tone, the test with nitroglycerin was used, which was determined by the diameter of the brachial artery and TAMX after the test and 2 minutes after the intake of 0.5 mg sublingual nitroglycerin (NG). Afterwards, endothelium vasodilation was calculated as the degree of growth of the brachial artery diameter and RI (the ratio of TAMX before the test to that of after the test).

In the test of postocclusive reactive hyperemia, the dilatation of brachial artery, indicating the preservation of local mechanisms of vascular tone regulation, on the average is about 10% of the original diameter, while in the intake of NG – about 15%. The value of RI over 1.1 was regarded as a positive reaction of the blood flow, which indicates the preservation of endothelium function. The negative (the value of RI from 0.9 to 1.1) and paradoxical (the value of RI less than 0.9) types of reactions are considered abnormal and indicate ED. To eliminate the effect of nitrates on the results of diagnostic tests (tests with RH and NG), the medication was withdrawn one day prior to the event.

The level of systemic inflammation and active adhesion molecules was studied by determining the high-sensitivity

C-reactive protein (hs-CRP), soluble forms of adhesion molecules of intravascular cell-1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1) in accordance with manufacturer's protocols («DRG», «BioScience», USA).

Complete blood count, urinalysis, and biochemical analysis of blood (glucose, bilirubin, ALT, AST, total protein, urea, creatinine, residual nitrogen, triglycerides, total cholesterol, thymol) were conducted by conventional methods.

Statistical processing of the data was performed using the program «STATISTICA 6.0» (StatSoftInc., USA). Descriptive statistics of the research results is presented for qualitative characteristics in the form of frequencies, percentages, for quantitative – in the form of arithmetic mean values and standard errors. Significant differences between the indices were calculated for qualitative characteristics (frequencies) using Fisher's exact test and χ^2 , for quantitative – Student's t-test. For all types of analysis, the statistically significant differences at $p < 0.05$ were considered.

RESULTS

The results showed that both groups of patients initially had significant differences in only a few parameters (Table I). Patients of the control group in contrast to the study group showed increased frequency in the indicators of HF of 1 degree (16 and 10 patients, respectively; $p < 0.05$) and in the study group there were more patients with HF of 0 degrees (15 and 7 patients, respectively; $p < 0.01$). Groups differed significantly from each other in terms of asthma duration ($p < 0.02$), as well as by the frequency of respiratory distress of 2 degree (15 patients in the control group and 9 in the study group, $p < 0.05$).

Table I. Clinical characteristics of examined patients with asthma against the background of coronary heart disease at the randomization stage

Parameter	Control group (n=25) Value, abs. (%)	Study group (n=25) Value, abs. (%)	Reliability
Gender: Women Men	7 (18) / 28 (72)	10 (40) / 15 (60)	>0.05 / >0.05
Age, years	56.64 ± 1.69	54.52 ± 1.73	>0.05
Height, cm	166.4 ± 1.73	167.2 ± 1.44	>0.05
Duration of the course:			
BA	16.4 ± 2.15	9.72 ± 1.6	<0.02
CHD	5.88 ± 0.66	4.32 ± 0.5	>0.05
BA concurrent with CHD	5.24 ± 0.55	3.92 ± 0.5	>0.05
Severity degree of BA:			
Intermittent	2 (8)	3 (12)	>0.05
persistent:			
mild	5 (20)	7 (28)	>0.05
medium severity	6 (24)	6 (24)	>0.5
severe	12 (48)	9 (36)	>0.05
Respiratory failure:			
0 degree	8 (32)	10 (40)	>0.05
1 degree	2 (8)	6 (24)	>0.05
2 degree	15 (60)	9 (36)	<0.05
Heart failure:			
0 degree	7 (28)	15 (60)	<0.01
1 degree	16 (64)	10 (40)	<0.05
2 degree	2 (8)	0	>0.05

Table II. Changes of clinical parameters in patients with bronchial asthma concurrent with coronary heart disease during the long-term treatment with pioglitazone

Parameter		Control group (n=25)			Study group (n=25)			Reliability
		Before treatment	After treatment	Reliability (p ₁)	Before treatment	After treatment	Reliability (p ₂)	
Weight, kg		83.20±3.68	82.8±3.68	>0.05	84.88±3.64	84.68±3.69	>0.5	p ₃ > 0.05. p ₄ > 0.05
Bronchodilator test, %		20.16±2.18	20.52±2.07	>0.05	17.26±2.03	16.44±1.65	>0.5	p ₃ > 0.05. p ₄ > 0.05
Bronchodilator test, ml		357.2±40.55	362.32±39.16	>0.05	347.4±37.71	342.84±31.31	>0.5	p ₃ > 0.05. p ₄ > 0.05
Systolic blood pressure, mm Hg		134.00±2.91	132.20±1.30	>0.05	132.00±1.47	125.60±1.31	<0.001	p ₃ > 0.05. p ₄ < 0.001
Diastolic blood pressure, mm Hg		85.40±1.74	83.8±0.86	>0.05	84.20±0.83	79.2±0.67	<0.001	p ₃ > 0.05. p ₄ < 0.001
Cardiac rate		71.52±2.16	69.80±1.89	>0.05	72.84±2.32	70.80±2.48	>0.05	p ₃ > 0.05. p ₄ > 0.05
Stress, W		100.00±4.9	109.00±4.21	> 0.05	107.00±4.8	120.00±2.45	< 0.05	p ₃ > 0.05. p ₄ < 0.05
Bicycle ergometry	Angina: FC							
	I class	8 (32)	13(52)	>0.05	16 (64)	21 (84)	<0.05	p ₃ < 0.05. p ₄ < 0.01
	II class	13 (52)	10 (40)	>0.05	9 (36)	4 (16)	<0.05	p ₃ > 0.05. p ₄ < 0.05
	III class	4 (16)	2 (8)	>0.05	0	0	-	p ₃ < 0.05. p ₄ > 0.05

Note: here and in Tables 3, 4, 5: p₁ - comparison before and after treatment in the control group, p₂ - comparison before and after treatment in the study group, p₃ - comparison before treatment in the control group to study group, p₄ - comparison after treatment in the control group to study group.

Initially (Table II), the predominance of indicators of stable angina of FC I was revealed (16 and 8 patients, respectively; $p < 0.05$) in the study group in contrast to the control group, whereas in the control group there were more patients with stable angina of FC III (4 and 0 patients, respectively; $p < 0.05$).

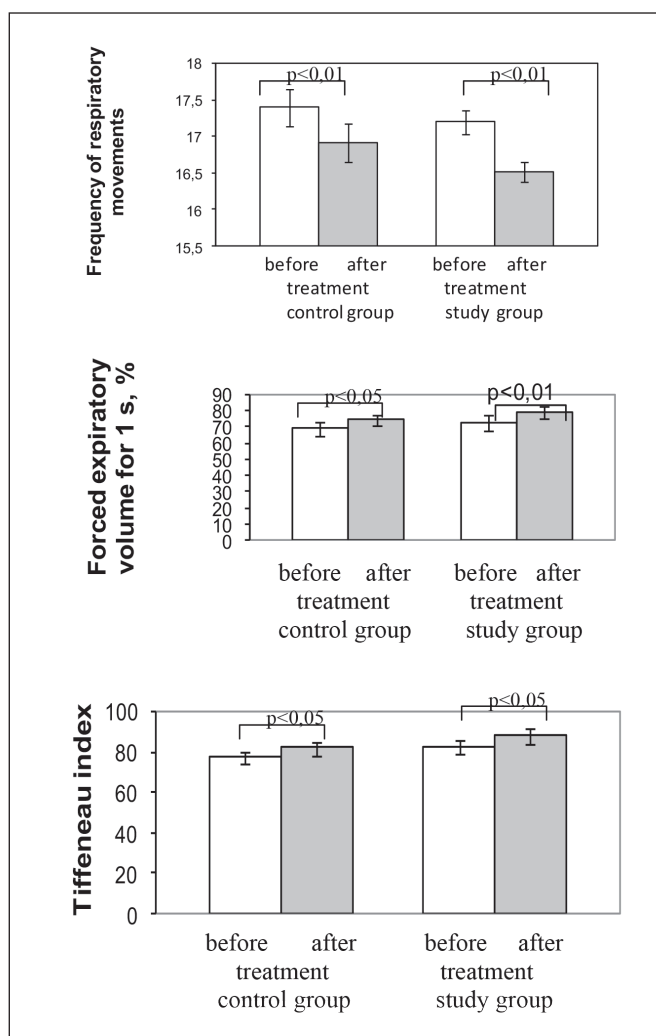
After randomization, the study group began receiving pioglitazone against the background of standard therapy for 6 months, and the control group continued to receive standard therapy.

It has been found that inclusion of pioglitazone in the course of standard therapy in patients with asthma concurrent with coronary heart within 6 months is a more efficient scheme than the course of standard therapies (Table II). Thus, according to the data obtained from the patients, there was a significant decrease in respiratory rate ($p < 0.01$), levels of systolic blood pressure ($p < 0.001$) and diastolic blood pressure ($p < 0.001$). Administering pioglitazone contributed to the improvement of respiratory function and airflow obstruction, increased FEV₁ performance ($p < 0.01$) and Tiffeneau index ($p < 0.05$) (Fig. 1). In patients of the study group, intake of pioglitazone helped to reduce angina. According to bicycle ergometry data, in patients with asthma concurrent with coronary heart disease, intake of pioglitazone showed a significant decrease in the frequency of angina pectoris FC II ($p < 0.05$) and a significant increase in the frequency of angina FC I ($p < 0.05$), increase in the rate of threshold load power ($p < 0.05$).

Intake of the standard complex of medical therapy by patients with asthma concurrent with CHD also had a positive, but less pronounced effect. Significant decline in respiratory rate ($p < 0.01$), increased rates of FEV₁ ($p < 0.05$) and Tiffeneau index ($p < 0.05$) (Fig. 1) have been registered in patients of the control group.

A statistically significant difference in the dynamics for the period of 6 months between the groups has been detected: patients with asthma concurrent with CHD in the study group had greater decrease in SBP ($p < 0.001$) and DBP ($p < 0.001$), reduction in the frequency of angina pectoris FC II ($p < 0.05$) and increased frequency of angina pectoris FC I ($p < 0.01$), increase in the rate of threshold load power ($p < 0.05$) as compared with the control group.

The analysis of the data showed a significant improvement in the functional activity of endothelium and blood flow velocity in patients with asthma against the background of coronary heart disease receiving standard therapy with pioglitazone as compared to patients receiving only standard treatment (Table III). In assessing endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery, it has been noted that intake of pioglitazone by patients with asthma concurrent with coronary heart disease resulted in a statistically significant increase in the diameter of the brachial artery by an average of 4% ($p < 0.0001$), the maximum blood flow velocity (TAMX) by an average of 40 % ($p < 0.0001$), $\Delta\%$ diameter increase in the brachial artery ($p < 0.0001$), and achieved positive indicators of RI ($p < 0.0001$), while the intake of standard therapy resulted in a slight increase of TAMX on average by only 10% ($p < 0.05$) and increase in the $\Delta\%$ diameter of the brachial artery ($p < 0.05$), increase of RI ($p < 0.05$). In assessing endothelium-dependent vasodilation of brachial artery in patients treated with pioglitazone, there was a significant increase in the diameter of brachial artery on average by 5% ($p < 0.0001$) after taking nitroglycerin, an increase in $\Delta\%$ diameter of brachial artery ($p < 0.0001$) and RI ($p < 0.0001$), whereas in patients receiving standard therapy there was a slight increase in $\Delta\%$ diameter of the brachial artery ($p < 0.05$) and RI ($p < 0.05$). It has been noted that in the dynamics of the 6 months therapy in the study group as compared with the control group there were



Note: $p < 0.05$ in comparison of the group before and after treatment

Fig. 1. Changes in the external respiration in patients with bronchial asthma concurrent with coronary heart disease during the long-term treatment with pioglitazone

significantly increased parameters of endothelium-dependent vasodilatation (diameter of the brachial artery after RH test ($p < 0.05$), TAMX after RH test ($p < 0.05$), RI ($p < 0.05$) and $\Delta\%$ diameter of the brachial artery ($p < 0.05$)), endothelium-independent vasodilatation (diameter of the brachial artery after the test with NG ($p < 0.05$), IR ($p < 0.05$), $\Delta\%$ diameter of the brachial artery ($p < 0.05$)).

At the next stage of the research, the markers of acute inflammation and adhesion in the groups of patients were studied (Table IV). Inclusion of pioglitazone in the complex therapy for 6 months resulted in a significant decrease in the index of systemic inflammation hs-CRP ($p < 0.0001$) and adhesion marker sVCAM-1 ($p < 0.0001$). A similar significant decrease in the same indicators was identified in the control group after the standard therapy. A more pronounced decline by 1.94 times in the sVCAM-1 index was observed in the dynamics of 6 months in patients of the study group than in the control group ($p < 0.0001$).

Tables V and VI show the changes in general clinical and biochemical blood parameters in groups of examined patients. According to the data presented in tables, inclusion of pioglitazone in the treatment complex for 6 months resulted in a significant reduction in the number of leukocytes ($p < 0.01$), erythrocyte sedimentation rate ($p < 0.05$), total cholesterol ($p < 0.001$), triglycerides ($p < 0.001$), reduced thymol test ($p < 0.02$). In the control group after the standard therapy, there was stabilization of parameters, except for the significant increase in the concentration of glucose ($p < 0.05$). In general, the groups did not significantly differ in terms of parameters after 6 months of treatment, except for significant reduction of ESR ($p < 0.05$) and total cholesterol ($p < 0.0001$) in the study group as compared with the control group.

CONCLUSIONS

Currently, the most effective medications in the treatment of asthma are inhaled corticosteroids, which reduce the frequency and severity of symptoms, exacerbations of the disease, improve exercise tolerance, and patient's quality of life. However, despite the apparent benefits, the therapy with inhaled corticosteroids has a number of drawbacks and limitations: intake of medications prevents correction of progressive decrease in the functional activity of the lungs and aggravation of atherosclerosis, as well as the need for life-long intake [4]. Therefore, especially important is the problem of finding a new alternative medication for the treatment of asthma against the background of coronary heart disease.

However, despite this fact [14], there are certain concerns about the use of medications in asthma due to the necessity of long-term intake and the use of high doses, since they can cause a number of undesirable side effects, such as suppression of cortisol synthesis, decreased bone density, oral candidiasis [4]. In addition, a small proportion of patients are resistant to anti-inflammatory effects of steroids. Consequently, there is a need for new anti-inflammatory medications to treat these diseases.

Our data showed that the inclusion of pioglitazone in the treatment complex of patients with asthma concurrent with coronary heart disease for 6 months was a more clinically effective scheme as compared with standard therapy. Favorable clinical effect of pioglitazone is due to improved respiratory function and airflow obstruction, decreased angina pectoris FC in patients with asthma against the background of coronary heart disease. It should be noted that in one of our earlier studies, the intake of pioglitazone for 3 months along with a standard course of therapy in patients with asthma against the background of coronary heart disease also led to the reduction of bronchial obstruction, systemic inflammation, and improved performance of EDVD and EIDVD [15]. To date, the effect of pioglitazone on the bronchopulmonary system is not completely studied. However, our findings are consistent with data from other experimental studies that show that taking pioglitazone in patients with BA reduces bronchial obstruction and inflammation in the lung tissues by suppressing the growth of smooth muscle

Table III. Changes in the functional activity of endothelium in patients with bronchial asthma concurrent with coronary heart disease during the long-term treatment with pioglitazone

Parameter	Control group (n=25)			Study group (n=25)			Reliability
	Before treatment	After treatment	Reliability (p ₁)	Before treatment	After treatment	Reliability (p ₂)	
Endothelium-dependent vasodilatation (test with RH)	Diameter of the brachial artery before the test, cm	4.23±0.07	4.19±0.04	>0.05	4.23±0.05	4.23±0.05	p ₃ > 0.05 p ₄ > 0.05
	Diameter of the brachial artery after the test, cm	4.35±0.07	4.4±0.05	>0.05	4.37±0.06	4.58±0.06	p ₃ > 0.05 p₄ < 0.05
	TAMX before the test, cm/s	6.32±0.4	6.7±0.35	>0.05	5.96±0.28	6.94±0.25	p ₃ > 0.05 p ₄ > 0.05
	TAMX after the test, cm/s	6.01±0.38	6.65±0.36	<0.05	5.77±0.30	8.10±0.27	p ₃ > 0.05 p₄ < 0.05
	RI	0.95±0.01	1.00±0.02	<0.05	0.96±0.01	1.17±0.02	p ₃ > 0.05 p₄ < 0.05
	Δ% diameter of the brachial artery	3.08±0.21	5.01±0.32	<0.05	3.51±0.15	8.47±0.16	p ₃ > 0.05 p₄ < 0.05
Endothelium-independent vasodilatation (test with NG)	Diameter of the brachial artery before the test, cm	4.25±0.07	4.21±0.04	>0.05	4.24±0.05	4.24±0.05	p ₃ > 0.05 p ₄ > 0.05
	Diameter of the brachial artery after the test, cm	4.66±0.08	4.64±0.05	>0.05	4.65±0.06	4.87±0.07	p ₃ > 0.05 p₄ < 0.05
	TAMX before the test, cm/s	5.95±0.39	6.67±0.34	<0.01	5.91±0.32	6.98±0.25	p ₃ > 0.05 p ₄ > 0.05
	TAMX after the test, cm/s	6.23±0.43	6.68±0.35	>0.05	6.24±0.36	5.95±0.25	p ₃ > 0.05 p ₄ > 0.05
	RI	0.96±0.01	1.00±0.02	<0.05	0.95±0.01	1.18±0.02	p ₃ > 0.05 p₄ < 0.05
	Δ% diameter of the brachial artery	9.86±0.21	10.34±0.31	<0.05	9.59±0.27	14.92±0.18	p ₃ > 0.05 p₄ < 0.05

cells of the respiratory tract [5], reducing the synthesis and production of pro-inflammatory cytokines in the bronchoalveolar lavage [16]. The study by Narala V.R. et al. (2007) has found higher anti-inflammatory and remodeling bronchi effectiveness of pioglitazone as compared to dexamethasone [17].

Bronchial inflammation provokes the development of systemic inflammation, which, along with developing hypoxia, activates platelets, and developing oxidative stress – LDL oxidation with the formation of foam cells, which triggers changes in atherosclerotic endothelium. High levels of proinflammatory cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-1 and TNF-α), neurotransmitters and proteins of the acute phase of inflammation (CRP) is a key marker in the formation of systemic inflammation and atherosclerosis [18].

Our study showed that the long term administration of pioglitazone for 6 months helped to reduce the inflammatory processes by inhibiting C-reactive protein, ESR, and sVCAM-1 adhesion molecule in the blood of patients with asthma concurrent with CHD. Our findings are consistent with other studies which have shown that activation of PPARγ receptors by pioglitazone in the cells of lung tissue causes reduction of allergic inflammation, the amount of eosinophils and mast cells, increased production

of anti-inflammatory cytokine IL-10 (antagonist of proinflammatory cytokines Tx2 lymphocytes (IL-4 and IL-5) and IgE synthesis inhibitor), decrease in the synthesis of IL-4 and IL-5 in the smooth muscle cells and monocytes, the medication inhibits the expression of TNF-α, IL-6 and IL-1 [19]. The molecular mechanism by which pioglitazone regulates the inflammatory response is associated with the suppressed expression of the proinflammatory transcription gene, in particular members of the families of nuclear factor NF-kB, AP-1, STAT-1 and NFAT [20].

Endothelial dysfunction has an important role in the development of thrombosis, neoangiogenesis, vascular remodeling, intravascular activation of platelets and white blood cells. Predominant endothelial dysfunction depends on the development of immune-inflammatory processes. Activated endothelium with high level of expression of ICAM-1, VCAM-1 adhesion molecules is one of the earliest manifestations of atherosclerosis, which indicates the possibility of monocytes and T-lymphocytes to attack endothelium and penetrate the intima and induce exacerbation of inflammation and destruction processes [3].

In our study, it has been shown that the long-term use of pioglitazone for 6 months had a positive impact on improving the functional activity of endothelium

Table IV. The activity of inflammatory markers in patients with bronchial asthma concurrent with coronary heart disease during the long-term treatment with pioglitazone

Parameter	Control group (n=25)			Study group (n=25)			Reliability
	Before treatment	After treatment	Reliability (p_1)	Before treatment	After treatment	Reliability (p_2)	
hsCRP, mg/l	8.92±1.21	1.35±0.31	< 0.0001	10.07±1.25	0.98±0.31	< 0.0001	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
sICAM-1	418.59±25.37	423.64±39.60	> 0.05	319.14±23.01	384.77±27.92	> 0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
sVCAM-1	3273.64±133.68	2132.17±69.77	< 0.0001	1488.18±74.50	1098.69±60.26	< 0.0001	$p_3 < \mathbf{0.0001}$, $p_4 < \mathbf{0.0001}$

Table V. Changes in blood count of patients with bronchial asthma concurrent with coronary heart disease during the long-term treatment with pioglitazone

Parameter	Control group (n=25)			Study group (n=25)			Reliability
	Before treatment	After treatment	Reliability (p_1)	Before treatment	After treatment	Reliability (p_2)	
Erythrocytes , $\times 10^{12}/l$	4.15±0.08	4.22±0.08	>0.05	4.22±0.06	4.23±0.05	>0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
Hemoglobin , g/l	129.6±2.69	131.48±2.19	>0.05	133.32±2.21	131.16±2.77	>0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
Color index	0.92±0.01	0.93±0.01	>0.05	0.94±0.01	0.94±0.01	>0.05	$p_3 < \mathbf{0.05}$, $p_4 > 0.05$
Leukocytes , $\times 10^9/l$	6.25±0.30	6.34±0.34	>0.05	6.53±0.35	5.55±0.26	< 0.01	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
ESR , mm/hr	13.12±1.74	14.04±2.00	>0.05	12.12±1.50	8.56±1.15	< 0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 < \mathbf{0.05}$
Eosinophils , %	2.08±0.33	2.44±0.46	>0.05	2.2±0.37	2.16±0.34	>0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
Basophils , %	0.24±0.13	0.2±0.1	>0.05	0.24±0.1	0.24±0.09	>0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
Stab , %	2.96±0.44	3.12±0.31	>0.05	3.36±0.42	2.6±0.17	>0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
Segmentonuclear , %	57.76±1.9	61.16±1.76	>0.05	57.04±1.78	57.84±1.91	>0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
Lymphocytes , %	29.28±1.58	27.56±1.63	>0.05	31.32±1.58	29.68±1.62	>0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$
Monocytes , %	7.04±0.5	6.28±0.29	>0.05	6.00±0.46	7.08±0.53	>0.05	$p_3 > 0.05$, $p_4 > 0.05$

and blood flow velocity, which can help to prevent the development of ED in patients with asthma concurrent with coronary heart disease. It has also been noted that the long-term use of pioglitazone contributed the antiadhesive impact by reducing the concentration of the sVCAM-1 molecule in the blood, and improved blood lipid profile by reducing total cholesterol and triglyceride levels in patients with asthma against the background of CHD, which in general can also significantly reduce the risk of atherosclerosis.

The analysis of modern experimental studies conclusively proves that the effect of pioglitazone on the functional state of cells involved in the atherosclerotic

process in macrophages by inhibiting the production of inducible NO-synthase, matrix metalloproteinase-9, and in endothelial cells – IFN- γ -induced protein-10, monokine and endothelin-1, in the IFN- γ -induced T-cells – chemoattractant- α , and in T-lymphocytes – IL-2 [20, 21]. In a randomized clinical trial, the ability of pioglitazone to suppress the thickening of the intima-media in the carotid arteries has been pointed out [22]. In a multicenter study PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events), which included 5238 patients with type 2 diabetes and macrovascular complications, the cardioprotective role of pioglitazone has been proven, which exceeded

Table VI. Changes of biochemical parameters of blood in patients with bronchial asthma concurrent with coronary heart disease during the long-term treatment with pioglitazone

Parameter	Control group (n=25)			Study group (n=25)			Reliability
	Before treatment	After treatment	Reliability (p ₁)	Before treatment	After treatment	Reliability (p ₂)	
Blood glucose, mmol/l	4.45±0.13	4.74±0.12	< 0.05	4.7±0.16	4.42±0.11	>0.05	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05
Cholesterol, mmol/l	5.37±0.17	5.15±0.08	> 0.05	5.37±0.16	4.69±0.07	<0.001	p ₃ > 0.05, p ₄ < 0.0001
Triglycerides, mmol/l	1.26±0.09	1.19±0.08	> 0.05	1.37±0.12	0.99±0.08	< 0.001	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05
Bilirubin: Total, mcM/l	12.48±1.11	12.04±0.81	> 0.05	13.42±1.23	12.56±1.14	>0.05	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05
Direct, % of total	3.64±0.41	3.32±0.23	> 0.05	3.9±0.4	3.64±0.39	>0.05	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05
Indirect, % of total	8.84±0.73	8.72±0.61	> 0.05	9.52±0.85	8.8±0.79	>0.05	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05
Total protein, g/l	72.72±1.23	73.64±0.92	>0.05	72.80±1.00	72.68±0.71	>0.05	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05
Thymol test	1.72±0.08	1.84±0.12	>0.05	1.9±0.11	1.58±0.10	< 0.02	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05
Urea, mmol/l	5.46±0.25	5.47±0.35	>0.05	4.98±0.27	5.11±0.28	>0.05	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05
Creatinine, mcM/l	80.48±2.79	83.12±3.24	>0.05	80.32±3.00	83.48±2.93	>0.05	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05
Residual nitrogen, mmol/l	25.88±0.76	25.36±1.15	>0.05	24.40±0.82	24.41±0.78	>0.05	p ₃ > 0.05, p ₄ > 0.05

the efficiency of even the “gold standard” treatment, including antihypertensives (ACE inhibitors, beta blockers), oral antidiabetic (metformin, sulfonylureas, insulin), antiplatelet agents (aspirin, clopidogrel), and lipid-lowering agents (statins, fibrates). This study clearly demonstrated that pioglitazone can reduce the risk of death, myocardial infarction and stroke in patients with type 2 diabetes.

In our study, high tolerability of patients receiving pioglitazone was revealed; side effects and withdrawal of the drug were not detected, which demonstrates the effectiveness of this medication in the treatment of asthma and coronary heart disease.

Thus, these data demonstrate the anti-inflammatory and endothelium protective effects of pioglitazone against the background of standard therapy in patients with BA concurrent with CHD within 6 months, which may enhance the clinical efficacy in the treatment of these diseases. The use of pioglitazone in combination with the course of conventional therapy is a new, pathogenetically justified an effective treatment regimen of patients with asthma concurrent with CHD, which allows to significantly reduce the clinical manifestations, to inhibit the development of inflammation and endothelial dysfunction, establish adequate control over the course of the disease without causing negative manifestations of therapy and therefore can be recommended for use in clinical practice.

REFERENCES

1. Tattersall M.C., Guo M., Korcarz C.E. et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35 (6): 1520-1525.
2. Chih-Wei Y.; Te-Chun S.; Chiung-Ray L. et al. Asthma is associated with a subsequent risk of peripheral artery disease: a longitudinal population-based study. *Medicine.* 2016; 95(3): e2546-e2553.
3. Frostege J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine.* 2013, 11: 117-130.
4. Chetta A., Olivieri D. Role of inhaled steroids in vascular airway remodelling in asthma and COPD. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 2012: 1-6.
5. Patel H.J., Belvisi M.G., Bishop-Bailey D., Yacoub M.H., Mitchell J.A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy. *J. Immunol.* 2003; 170(5): 2663-2669.
6. Rinne S.T., Feemster L.C., Collins B.F. et al. Thiazolidinediones and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes: a cohort study. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10 (1): 10-34.
7. Anderson J.R., Mortimer K., Pang L. et al. Evaluation of the PPAR-γ agonist pioglitazone in mild asthma: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS ONE.* 2016; 11 (8): 1-15.
8. Benayoun L., Letuve S., Druilhe A. et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways: Relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling. *Am. J. Respir. Critical Care Medicine.* 2001; 164 (8 I): 1487-1494.
9. Kaidashev I.P., Kutsenko N.L. Retseptory, aktiviruyushchiye proliferatsiyu peroksisom, kak vozmozhnaya mishen' v lechenii allergicheskikh zabolevaniy. *Klin immunol Allergol Infektol* 2008; 3 (14): 59-63. Russian.

10. Kaidashev I.P., Bobrova N.A., Berkalo L.V., Kutsenko N.L. Novel approach for PPAR- γ stimulation in the treatment of bronchial asthma. 2009; 1-2 (13): 32-35. Russian.
11. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. et al. PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA. 2008; 299 (13): 1561-73.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2014).
13. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115.
14. Leigh R., Mostafa M.M., King E.M. et al. An inhaled dose of budesonide induces genes involved in transcription and signaling in the human airways: enhancement of anti- and proinflammatory effector genes. Pharmacol. Res. Perspect. 2016; 4(4):e00243-e00261.
15. Byelan O.V., Borzykh O.A., Mamontova T.V., Kaidashev I.P. Clinical effectiveness of pioglitazone in the combination treatment of patients with asthma concurrent with coronary heart disease. Ter. Arkh. 2015; 87 (9): 44-51. Russian.
16. El-sakkar M.G., Barghash A. The efficacy of simvastatin and pioglitazone in a murine model of chronic asthma. Bull. Alex. Fac. Med. 2006; 42 (2): 51-59.
17. Narala V.R., Ranga R., Smith M.R. et al. Pioglitazone is as effective as dexametasone in cockroach allergen-induced murine model of asthma. Respir. Res. 2007; 8: 90-95.
18. Belan O.V., Kaïdashev I.P., Borzykh O.A. The features of risk factors, systemic inflammation, and endothelial dysfunction in patients with asthma concurrent with coronary heart disease. Ter. Arkh. 2014; 86 (3): 34-9. Russian.
19. Kim S.R., Lee K.S., Park H.S. et al. Involvement of IL-10 in peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated anti-inflammatory response in asthma. Mol. Pharmacol. 2005; 68(6): 1568-1575.
20. Honda K., Marquillies P., Capron M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 113: 882-888.
21. Hanefeld M., Marx N., Pfutzner A. et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and / or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity c-reactive protein The PIOSTAT Study. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49: 290-297.
22. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intimamedia thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. JAMA. 2006; 296 (21): 2572-2581.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Oksana Byelan

tel. +380664503394,

e-mail: Litwinenko.oxana@yandex.ru

Received: 22.05.2017

Accepted: 28.08.2017

ZASTOSOWANIE I OCENA PORÓWNAWCZA EFEKTU PRZECIW NADCIŚNIENIOWEGO ACE-INHIBITORA SPIRAPRYLU I ANTAGONISTY WAPNIA AMLODYPINY PODCZAS ZLECANIA ICH METODĄ TRADYCYJNĄ I METODĄ CHRONOTERAPII

EXPERIENCE AND COMPARISON OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF ACE INHIBITOR SPIRAPRIL AND CALCIUM ANTAGONIST AMLODIPINE IN STANDARD AND CHRONOTHERAPEUTIC PRESCRIPTION MODE

Halyna O. Movchan, Viktoriya M. Khomenko, Inna I. Andrushko, Olena I. Ostapchuk, Lidia M. Kyrychenko
NARODOWY UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. M.I. PYROGOVA, WINNICA, UKRAINA

STRESZCZENIE

Ciśnienie tętnicze (RR) jest skutkiem wielu procesów fizjologicznych organizmu, podlegających rytmom dobowym. Pokazanie zmienności RR w ciągu doby stało się możliwe wraz z wprowadzeniem do praktyki całodobowego monitorowania RR. Chronoterapia amlodypiną i spiraprylem z uwzględnieniem wskaźników całodobowego monitorowania RR zwiększa skuteczność terapii przeciwnadciśnieniowej.

SŁOWA KLUCZOWE: nadciśnienie tętnicze, całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego, spirapryl, amlodypina, chronoterapia

ABSTRACT

Arterial pressure is an effect of many physiologic processes of organism effected by daily rhythm. The introduction of round the 24-hour monitoring of arterial pressure enabled to detect arterial pressure circular fluctuation. Chronotherapy with the application of amlodipin and spirapril due to the data of round the 24-hour arterial pressure monitoring increases the effectiveness of antihypertensive therapy.

KEY WORDS: essential hypertension, 24-hour monitoring of arterial pressure, spirapril, amlodipine, chronotherapy

Wiad Lek 2017, 71, 4, 721-724

WPROWADZENIE

Terapia farmakologiczna nadciśnienia tętniczego (NT) w dalszym ciągu stanowi problem kardiologii współczesnej i nie traci na aktualności (1-5). Stosowanie preparatów farmakologicznych w dawkowaniu standardowym nie zawsze pozwala na osiągnięcie trwałego efektu przeciw nadciśnieniowego, a zwiększenie dawki powoduje wzrost ryzyka rozwoju działań ubocznych, co z kolei wymaga poszukiwania nowych sposobów optymalizacji leczenia. Jedną z takich metod może być chronoterapia, która pozwala na osiągnięcie pozytywnego efektu w krótszym terminie i z wykorzystaniem mniejszych dawek preparatów przeciw nadciśnieniowych (6-8). Chronoterapia jest terminem obejmującym przeprowadzenie zabiegów terapeutycznych odpowiednio do rytmu funkcji fizjologicznych organizmu i ich czułością czasową odnośnie wpływu leczniczego. Głównym zadaniem chronoterapii jest korekta zmian patologicznych w organizacji tymczasowej organizmu, a również optymalizacja korzystnych

efektów preparatów i minimalizacja potencjalnie możliwych efektów ubocznych.

Ważny element współczesnej farmakoterapii stanowi pozytywne nastawienie chorych do leczenia. (2, 3, 5). Najkorzystniejsze są preparaty mające trwały okres wpływu przeciw nadciśnieniowego, o stabilnym efekcie w ciągu okresu działania, minimalnej ilości skutków ubocznych i znacznej zdolności poprawy jakości życia. [1-5]. Takie wymogi spełniają preparaty przeciw nadciśnieniowe o przedłużonym działaniu: ACE-inhibitor spirapryl i antagonistą wapnia amlodypina [9-12].

CEL BADANIA

Cel badania - ocena wpływu antagonisty wapnia amlodypiny i ACE-inhibitora spiraprylu z wykorzystaniem metody chronoterapii na wskaźniki profilu dobowego ciśnienia tętniczego u chorych z łagodnym i umiarkowanym stopniem NT.

Tablica I. Dynamika wskaźników ABPM podczas tradycyjnego stosowania amlodypiny i spiraprylu

Wskaźniki	Amlodypina		Spirapryla	
	Przed rozpoczęciem leczenia	Po rozpoczęciu leczenia	Przed rozpoczęciem leczenia	Po rozpoczęciu leczenia
SBP -24, mm Hg	159,8±2,6	138,4±6,0*	158,9±2,6	136,2±5,3*
DBP -24, mm Hg	93,1±1,6	85,1±4,4	92,9±1,7	80,9±5,6
SBPd, mm Hg	165,0±2,6	140,4±5,6**	164,1±2,6	141,2±6,0*
DBPd, mmHg	96,3±1,6	87,8±4,5	97,4±1,4	83,5±4,9
SBPn, mmHg	143,9±1,5	133,7±5,1	145,0±1,4	132,9±5,4
DBPn, mm Hg	88,0±0,9	82,7±4,9	88,7±1,0	76,3±4,3
ICz SBPd, %	68,0±3,1	22,7±4,2**	68,1±2,8	31,4±3,7**
ICz DBPd, %	62,3±2,9	16,3±3,7**	61,8±3,0	26,3±2,4**
ICz SBPn, %	71,4±2,6	19,9±3,9**	64,3±2,7	29,5±2,8**
ICz DBPn, %	56,1±3,9	14,2±2,6**	55,7±3,3	20,3±2,3**
ID SBP, %	20,3±1,4	16,2±1,6	20,5±1,2	19,5±1,7
ID DBP, %	9,1±1,3	10,6±1,8	8,4±1,4	11,3±2,5
Z SBPd, mm Hg	13,3±1,3	11,3±1,5	17,0±0,8	11,4±0,9**
Z DBPd, mm Hg	10,5±0,7	10,1±1,3	13,2±0,4	8,4±0,8**
Z SBPn, mm Hg	12,1±1,6	9,4±1,4	14,2±0,6	9,2±0,7**
Z DBPn, mm Hg	9,5±1,5	9,3±1,1	11,3±0,4	7,9±0,6**

Legenda

SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze

DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze

ICz - indeks czasu

ID - indeks dobowy

Z - zmienność

* - istotność statystyczną w porównaniu do wskaźników przed rozpoczęciem leczenia

 $p < 0,01$

** - istotność statystyczną w porównaniu do wskaźników przed rozpoczęciem leczenia

 $p < 0,001$ **MATERIAŁY I METODA**

Do badania zostało włączonych 150 chorych z łagodnym i umiarkowanym NT, 68 kobiet i 82 mężczyzn w wieku od 32 do 68 lat (średnia wieku – 49,7±4,3 l.). Diagnozę choroby nadciśnieniowej ustalano zgodnie z klasyfikacją WHO, po wykluczeniu objawowego NT na podstawie badania klinicznego i wyników badań dodatkowych. U wszystkich pacjentów przeprowadzono całodobowe monitorowanie RR, badania EKG i echo serca.

Odpowiednio do zleconej metody terapii przeciw nadciśnieniowej badanych podzielono na 4 grupy reprezentacyjne. Pierwsza grupa (35 osób) otrzymywała amlodypinę w dawce 5-10 mg jednorazowo rano, druga grupa (38 osób) – spirapryl w dawce 6 mg raz dziennie rano. W trzeciej grupie (38 osób) amlodypinę zlecano metodą chronoterapii – o różnych porach dnia, dobranych indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od tendencji zmienności dobowej ciśnienia tętniczego, uzyskanych w badaniu ABPM; dawka dobowa wynosiła 5-10 mg na dobę. W czwartej grupie (39 osób) spirapryl 6 mg/dobę także zlecano metodą chronoterapii. Całodobowe monitorowanie

RR przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia i po 12 tygodniach terapii amlodypiną i spiraprylem. Stosowano rejestrator ABPM-04 (firma Meditech, Węgry) z oscylometryczną metodą pomiaru RR. W okresie aktywności od godziny 7.00 do 23.00 przerwy pomiędzy pomiarami wynosiły 15 minut i 30 minut w okresie od godziny 23.00 do 7.00. Określano średnie wartości skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) RR; indeks czasu (ICz) dla SBP i DPB za okres aktywny i bierny (% czasu, w ciągu którego wartości RR przewyższają poziom krytyczny – 140/90 mm Hg dla dziennych wartości RR i 120/80 mm pt. ct. – dla nocnych wartości RR); indeks dobowy (ID) jako różnica między SBP i DBP; zmienność RR (Z), jako odchylenie standardowe oddzielnie dla SBP i DPB osobno dla dnia i nocy. Skuteczność leczenia oceniano wg dynamiki średnich wskazań SBP i DBP, indeksu czasu, wielkości porannej wzrostu i SBP i DBP. Docelowe poziomy RR wynosiły w okresie aktywnym - poniżej 140/90 mm Hg, w okresie snu - poniżej 125/75 mmHg. Z okresu 24 h - poniżej 135/85 mm Hg. Analizę statystyczną wykonywano z wykorzystaniem programu STATISTICA 5.0

Tablica II. Wpływ amlodypiny i spiraprylu, zleczanych metodą chronoterapii, na wskaźniki ABPM u chorych na NT

Wskaźniki	Amlodypina		Spirapryl	
	Przed włączeniem leczenia	Po włączeniu leczenia	Przed włączeniem leczenia	Po włączeniu leczenia
SBP-24, mm Hg	159,1±2,6	136,4±6,0*	158,9±2,6	135,5±5,3*
DBP-24, mm Hg	93,1±1,7	84,1±5,4	92,9±1,7	80,9±5,6
SBPd, mm Hg	164,0±2,6	139,8±6,1**	165,3±2,6	140,2±5,0*
DBPd, mmHg	98,3±1,6	86,5±3,5	96,4±1,4	81,5±3,9
SBPn, mmHg	146,7±1,5	131,7±5,1	145,0±1,2	129,9±4,4
DBPn, mm Hg	87,6±1,0	80,5±4,3	88,3±1,3	74,1±2,5
ICz SBPd, %	69,2±2,1	24,8±3,2**	67,6±2,8	21,4±3,7**
ICz DBPd, %	60,3±3,9	18,6±2,4**	61,9±3,1	15,2±2,4**
ICz SBPn, %	69,9±2,6	20,9±3,9**	70,5±2,9	19,5±2,8**
ICz DBPn, %	57,3±3,9	16,1±2,6**	55,6±3,2	10,3±2,3**
ID SBP, %	21,1±2,3	16,3±1,5	20,7±2,2	18,5±1,7
ID DBP, %	10,2±1,4	9,1±1,6	9,4±1,4	3,3±2,5
Z SBPd, mm Hg	18,3±0,9	23,4±1,5*	17,4±1,6	10,3±0,8**
Z DBPd, mm Hg	12,6±0,6	18,3±1,3**	14,1±0,3	7,5±0,9**
Z SBPn, mm Hg	14,9±0,7	19,4±1,4*	15,5±0,7	9,0±0,5**
Z DBPn, mm Hg	10,9±0,5	14,3±1,1	12,6±0,8	7,7±0,5**

Legenda

SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze

DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze

ICz - indeks czasu

ID - indeks dobowy

Z - zmienność

* - Istotność statystyczną w porównaniu do wskaźników przed rozpoczęciem leczenia $p < 0,01$ ** - Istotność statystyczną w porównaniu do wskaźników przed rozpoczęciem leczenia $p < 0,001$ **WYNIKI**

Przeprowadzona analiza wyników ABPM wykazała, że przed rozpoczęciem leczenia w 1,2,3 i 4 grupie chorych na NT były podwyższone nie tylko średnie wartości RR w ciągu doby, z okresu aktywnego i biernego, ale i wskaźniki „ładunku ciśnienia” za wszystkie okresy czasowe (ładunek ciśnienia jest to wyrażona w procentach liczba pomiarów wykraczających poza zadaną wartość). (tab. I.).

Przyjmowanie amlodypiny w dawce 5 mg na dobę metodą tradycyjną pozwoliło na otrzymanie wystarczającego efektu przeciw nadciśnieniowego, z normalizacją RR lub obniżeniem o więcej niż o 20%, w stosunku do danych wyjściowych, przez 3 tygodnie o 14 (40%) chorych. Przed zakończeniem badania istotnie obniżyły się średnie wartości SBP i DBP z okresu doby i okresu aktywnego, ale obniżenia wskaźników za okres bierny nie obserwowano. Do końca okresu obserwacji u 76 % chorych stosowano amlodypinę w dawce 5-10 mg, u 24 % - amlodypinę z hydrochlorothiazidum w dawce 12,5 – 25 mg/dobę. Skuteczność monoterapii z amlodypiną wynosiła 75%, terapii złożonej - 88%.

Tradycyjne przyjmowanie spiraprylu w dawce 6 mg/dobę przez 12 tygodni zmniejszało wszystkie średnie wartości RR z okresu doby i za okres aktywny i bierny, jak również

„ładunku ciśnienia tętniczego” (tab. 1). Obniżyła się również wielkość porannego wzrostu RR: w przypadku SBP – o 22,8%, DBP – o 18,9 %.

Dynamikę wskaźników ABPM z wykorzystaniem amlodypiny i spiraprylu metodą chronoterapii przedstawiono w tab. II

Chronoterapia, zarówno amlodypiną, jak i spiraprylem, sprzyjała zmniejszeniu wszystkich średnich wartości RR. Wpływając pozytywnie na średnie wartości RR, obniżał się stopień „ładunku ciśnienia” w ciągu wszystkich okresów czasowych – ICz SBP i ICz DBP ($p < 0,001$) i zmniejszała się odpowiednio wielkość porannego wzrostu SBP i DBP ($p < 0,001$) w obu grupach chorych. Podczas chronoterapii spiraprylem zmniejszała się dzienna i nocna zmienność RR. Zmienność RR w grupie chronoterapii amlodypiną istotnie się nie zmieniała. ($p > 0,01$).

OMÓWIENIE

Przy porównaniu wskaźników ABPM przed i po rozpoczęciu leczenia z wykorzystaniem metody chronoterapii, odnotowano bardziej istotny spadek

średniodobowych, średnich dziennych i średnich nocnych wskaźników. Odnotowano umiarkowany wpływ również na zmienność RR w okresie aktywności. W okresie obserwacji u pacjentów istotnie obniżała się wartość porannego wzrostu RR, jest to czynnik sprzyjający zmniejszeniu częstości powikłań sercowo-naczyniowych, które nierzadko występują rano w związku z wzrostem RR. Docelowy poziom, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, osiągnięto u 76,7% chorych na nadciśnienie tętnicze II st.

Pozytywna dynamika wskaźników ABPM pod wpływem leczenia skojarzonego spiraprylem i amlodypiną występowała łącznie z bardziej istotnymi pozytywnymi zmianami wskaźników hemodynamicznych, szczególnie przy zleceniu leczenia skojarzonego odpowiednio do zmian i uwzględniającego szczegóły typu rytmu biologicznego pacjentów. U chorych otrzymujących leczenie metodą chronoterapii, obserwowano tendencję do zmniejszenia kryteriów przerostu lewej komory – indeksu masy mięśnia lewej komory serca o 11,1% i grubości jego ściany o 9,6%. Tendencja do normalizacji wskaźników zmienności rytmu serca była większa w głównej grupie pacjentów, leczonych metodą chronoterapii.

WNIOSKI

Chronoterapia amlodypiną i spiraprylem z uwzględnieniem danych całodobowego monitoringu NT podnosi skuteczność terapii przeciw nadciśnieniowej, sprzyja normalizacji profilu dobowego NT

PIŚMIENNICTWO

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).: *Journal of Hypertension*. 2013, 31, 1281-1357.
2. Weltermann B., Kersting C., Viehmann A. Hypertension Management in Primary Care.: *Dtsch Arztebl Int*. 2016. Mar 11, 113(10), 167-74.

3. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B., Mann S., et al.: Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2014, 32(1), 3-15.
4. Turnbull F., Neal B., Pfeffer M., et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the rennin-angiotensin system.: *J. Hypertens.*, 2007, 25 (5), 951-958.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — 4-те вид.: К., 2008, 80 стор.
6. Holley D. C., Winger C. M., Deroshia et al. Effects of circadian rhythm phase alteration on physiological and psychological variables: Implications to pilot performance (including a partially annotated bibliography). NASA. 1981, 537 p.
7. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R., et al. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications.: *Am J Hypertens.*, 2011, 24(4), 383-91.
8. Cugini P., Kawasaki T., Di Palma L. Arterial hypertension: diagnostic optimization using chronobiologic analysis of blood pressure monitoring in a cybernetic view. Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine.: Tokyo, 1992. — P.69-88
9. Düsing R, Müller U. Blood pressure lowering by the ACE-inhibitor spirapril. "24-hour efficacy of real once daily application of spirapril (HERAS study)". *MMW Fortschr Med.*, 2003, Oct 9; 77-80.
10. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, et al. Administration-time-dependent effects of spirapril on ambulatory blood pressure in uncomplicated essential hypertension. *Chronobiol Int.*, 2010, May;27(3), 560-74.
11. Shal'nova SA, Martsevich Slu, Deev AD, et al. Comparative study of spirapril (quadropril) and amlodipine efficacy. Results of randomized trial in patients with mild to moderate arterial hypertension. *Ter Arkh.*, 2000, 72(10), 86-9.
12. Miranda RD, Mion D Jr, Rocha JC, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther.*, 2008, Sep;30(9), 1618-28..

ADRES DO KORESPONDENCJI

Khomenko Viktoriya

21003 Ukraina

Winnica, ul. Moskowska, 54

tel. +380506499826

e-mail: vkhomenko73@gmail.com

Nadesłano: 10.03.2017

Zaakceptowano: 21. 08.2017

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА C+70G ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИНА-A В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ROLE OF C+70G SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF ENDOTHELIN RECEPTOR A GENE IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE

Татьяна Б. Олешко, Ольга А. Обухова, Татьяна М. Олешко, Ольга И. Матлай, Дмитрий Д. Сотников, Виктория Ю. Гарбузова
СУМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ, СУМЫ, УКРАИНА

Tetiana B. Oleshko, Olha A. Obukhova, Tetiana M. Oleshko, Olha I. Matlai, Dmitriy D. Sotnikov, Viktoriia Yu. Harbuzova
SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Введение: Эндотелиальная дисфункция является основным патогенетическим механизмом развития ишемического атеротромботического инсульта (ИАТИ). Одной из причин изменения структуры и свойств эндотелина и его рецептора может быть генетический полиморфизм их генов.

Цель: Изучение ассоциации полиморфных вариантов C+70G гена рецептора эндотелина A (EDNRA) с развитием ИАТИ стало целью данного исследования.

Материалы и методы: Для исследования использована венозная кровь 170 пациентов с ИАТИ и 124 лиц без цереброваскулярной патологии. Группы не отличались по соотношению лиц разного пола ($P = 0,294$ по χ^2 -критерию), однако средний возраст первой ($76,7 \pm 0,93$ года) был существенно выше, чем второй ($P < 0,001$). Определение аллельных вариантов гена EDNRA по полиморфизму C+70G осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов.

Результаты: В результате проведенного генотипирования выявлено, что соотношение гомозигот по основному аллелю (CC), гетерозигот (CG) и гомозигот по минорному аллелю (GG) достоверно не отличается у пациентов с ИАТИ и контрольной группе (24,1 %, 57,6 %, 8,2 % против 29,0 %, 50,0 %, 21,0 %; $P = 0,426$). Показано, что отсутствует ассоциация исследуемого генетического маркера с объемом повреждения головного мозга, локализацией атеротромботического процесса, тяжестью течения, повторяемостью и неврологическими проявлениями ишемического атеротромботического инсульта.

Выводы: Полиморфизм C+70G гена EDNRA не ассоциирован с развитием ишемического атеротромботического инсульта и его клиническими характеристиками.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, полиморфизм генов, эндотелин.

ABSTRACT

Introduction: Endothelial dysfunction is the basic pathogenic development mechanism of ischemic atherothrombotic stroke (IAS). One of the reasons for changes of endothelin structure and properties and its receptor can be genetic polymorphism of their genes.

Aim: Study of C+70G polymorphic variant associations of endothelin receptor A gene (EDNRA) with IAS development became the goal of research.

Material and methods: Venous blood of 170 patients with IAS and 124 persons without cerebrovascular pathology was used for the research. The groups did not differ in the ratio of two sexes ($P = 0,294$ for the χ^2 -test), but the average age of the first group ($76,7 \pm 0,93$ years) was significantly higher than that of the second one ($P < 0,001$). Determination of allelic variant of EDNRA gene by C+70G polymorphism was carried out using method of polymerase chain reaction with further analysis of restriction fragment length.

Results: As a result of the conducted genotyping, it has been discovered that homozygote correlation by the main allele (CC), heterozygotes (CG) and homozygotes by minor allele (GG) does not differ authentically in patients with IAS and control group (24.1 %, 57.6 %, 8.2 % against 29.0 %, 50.0 %, 21.0 %; $P = 0.426$). It is shown that association of the studied genetic marker with the scope of brain damage, localization of atherothrombotic process, course severity, recurrence and neurological manifestations of IAS.

Conclusions: There is no association between the C+70G polymorphism of the EDNRA gene and the development of IAS and its clinical characteristics.

KEY WORDS: ischemic stroke, gene polymorphism, endothelin.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 725-730

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируют от 10 до 15 млн случаев первичного или повторного инсульта [1,2]. По данным международных мультицентровых исследований соот-

ношение ишемических и геморрагических инсультов составляет 80 – 90% к 20 – 10% соответственно [3,4,5]. Поэтому среди пациентов с последствиями нарушений мозгового кровообращения и выраженной степенью

инвалидности преобладают лица, перенесшие ишемический вариант инсульта [1,6,7]. В патогенезе ишемического поражения головного мозга важную роль играют нарушения функции эндотелия [8,9]. Дисфункция эндотелия является ранним патофизиологическим признаком и предиктором сосудистой патологии [10,11]. Развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) в наибольшей степени способствует эндотелин-1 (биологически активный пептид эндотелиального происхождения) – один из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия и самых мощных эндогенных вазоконстрикторов, известных на сегодня [12,13,14]. Эндотелин-1 (ЭТ-1) реализует свои эффекты посредством взаимодействия со специфическим рецептором типа А (EDNRA), который ассоциирован с G-белком. На сегодня установлено, что на ранней стадии инсульта повышается уровень ЭТ-1, активируются EDNRA гладкомышечных клеток сосудов мозга, вследствие чего возникает спазм сосудов [15].

Суть аллельного полиморфизма C+70G (rs5335) заключается в трансверсии пиримидина цитозина (C) на пурин гуанин (G) в 211 положении восьмого экзона, что соответствует 3'-нетранслируемой области гена *EDNRA* [16,17]. Точечная замена нуклеотидов может изменять химическую структуру ДНК, однако ее значение остается не изученным. Существует предположение, что эффект данного полиморфного варианта является количественным, а не качественным: влияет на уровень экспрессии гена *EDNRA* в ответ на те или иные регуляторные влияния и не приводит к замене аминокислоты в структуре белка [17,18]. Генетическая изменчивость в 3'-нетранслируемом участке может оказать значительное влияние на стабильность мРНК и таким образом на общее количество функционирующих рецепторов [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования стало изучение связи C+70G полиморфных вариантов гена *EDNRA* с развитием ишемического атеротромботического инсульта (ИАТИ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования использовали венозную кровь 170 больных с ИАТИ (42,4% женщин и 57,6% мужчин) в возрасте от 40 до 85 лет (средний возраст - $64,7 \pm 0,73$ года), находящихся на диспансерном учете в поликлиническом отделении Сумской клинической больницы № 5 (табл. I).

Контрольная группа состояла из 124 пациентов без признаков сердечно-сосудистой патологии (36,3% женщин и 63,7% мужчин), средний возраст составил $76,7 \pm 0,93$ года. Группы не отличались по соотношению лиц разного пола ($P = 0,294$ по χ^2 -критерию), однако средний возраст первой ($76,7 \pm 0,93$ года) был существенно выше, чем второй ($P < 0,001$). Патогенетический вариант инсульта определяли в соответствии с критериями TOAST [3,19,20] на основании анамнестических данных и особенностей клинического течения болезни, данных ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы, ЭКГ. Ишемичный характер инсульта устанавливался по данным анамнеза и клинической картины болезни, данных компьютерной томографии головного мозга. Определение C+70G (rs5335) полиморфизма гена *EDNRA* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (PCR) с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов при выделении их путем электрофореза в агарозном геле. Для генотипирования

Таблица I. Характеристика пациентов с ИАТИ и контрольной группы

Показатель	Пациенты с ИАТИ (n = 170)	Контрольная группа (n = 124)	P
Возраст, годы	$64,7 \pm 0,73$	$76,7 \pm 0,93$	$<0,001$
Пол, ж/м	72/98	45/79	0,294*
Масса тела (ж), кг	$77,6 \pm 1,42$	$69,8 \pm 1,8$	0,001
Масса тела (м), кг	$82,6 \pm 1,33$	$75,7 \pm 1,77$	0,002
Рост (ж), см	$163,6 \pm 0,65$	$156,1 \pm 1,26$	$<0,001$
Рост (м), см	$172,9 \pm 0,76$	$167,2 \pm 0,96$	$<0,001$
ИМТ (ж), кг/м ²	$29,0 \pm 0,54$	$28,7 \pm 0,77$	0,744
ИМТ (м), кг/м ²	$27,6 \pm 0,41$	$27,0 \pm 0,55$	0,355
АД сист, мм рт. ст.	$167 \pm 2,3$	$152,6 \pm 2,1$	$<0,001$
АД диаст, мм рт. ст.	$95,4 \pm 1,2$	$86,3 \pm 1,1$	$<0,001$
Глюкоза крови, ммоль/л	$5,92 \pm 0,12$	$5,29 \pm 0,06$	$<0,001$

Примечание. n – количество пациентов; ж – женщины; м – мужчины; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; P – статистическая значимость отличий; * – по χ^2 -критерию.

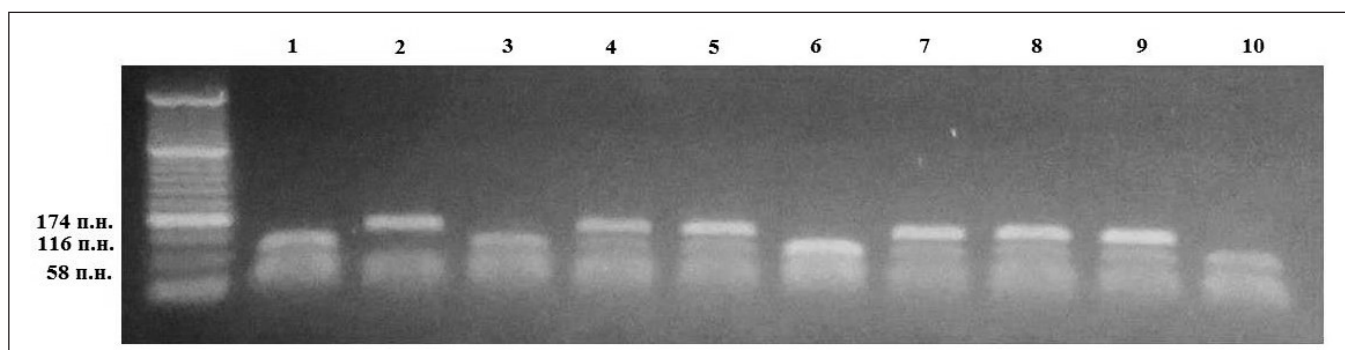


Рис. 1. Результаты рестрикционного анализа C+70G полиморфизма гена EDNRA: дорожки 1,3,6,10 соответствуют C/C генотипу; 4,5,7,8,9 – C/G генотипу; 2 – G/G генотипу.

венозную кровь набирали в стерильных условиях в моноветы объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты («Sarstedt», Германия), которая служила антикоагулянтом. Кровь замораживали и хранили при температуре - 20° С. ДНК из нее выделяли с использованием наборов «Изоген» (Россия). Амплификацию участка гена, содержащего сайт C+70G проводили с помощью пары специфических праймеров: прямого (sense) - 5' TAGAAGCACTCCTCGGTACTCC 3' и обратного (antisense) - 5' TCGTAGATGTTGTGGGTGGATA 3' («Metabion», Германия). Для амплификации брали 50-100 нг ДНК и добавляли к смеси, содержащей 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 ммоль сульфата магния, 200 мкм смеси четырех нуклеотидтрифосфатов, по 15 рМ каждого из праймеров и 0,75 ЕД Taq-полимеразы («Ферментас», Литва), объем доводили до 25 мкл деионизированной водой. PCR проводили в термоциклере GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Амплификация фрагмента, содержащего исследуемый полиморфный участок, состояла из 35 циклов: денатурации - 94° С (50 с), гибридизации праймеров -60° С (40 с) и элонгации - 72° С (1 мин). Для рестрикции 6 мкл продукта амплификации инкубировали при 37° С в течение 20 часов с 3 ЕД рестриктазы *NtmiCl* («Thermo

Scientific», США) в буфере В такого состава: 10 mM трис-HCl (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 0,1 мг/мл альбумина. Если в 211-й позиции 8-го экзона гена *EDNRA* находился цитозин, амплификат, который состоял из 174 пар нуклеотидов (п.н.), расщеплялся рестриктазой *NtmiCl* на два фрагмента - 116 и 58 п.н. В случае замены цитозина на гуанин сайт рестрикции для *NtmiCl* исчезал и образовывался один фрагмент размером 174 п.н. (рис. 1).

Амплификаты изученного фрагмента гена *EDNRA* после рестрикции разделяли в 2,5% агарозном геле, который содержал бромистый этидий. Горизонтальный электрофорез (0,1А; 140V) проводили в течение 25 мин. Визуализацию ДНК после электрофореза осуществляли с помощью транслюминатора («Биоком», Россия). Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS-17.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное генотипирование лиц контрольной группы по C+70G полиморфизму гена *EDNRA* позволило установить соотношение гомозигот по основному аллелю (C/C), гетерозигот (C/G) и гомозигот по минорному аллелю (G/G), которое составило 29,0 %; 50,0 % и 21,0 % соответственно (табл. II).

Таблица II. Частота аллельных вариантов и аллелей по C+70G полиморфизму гена EDNRA в контрольной группе и у пациентов с ИАТИ

	Контрольная группа, n (%)	Пациенты с ИАТИ, n (%)
Гомозиготы C/C	36 (29,0)	41 (24,1)
Гетерозиготы C/G	62 (50,0)	98 (57,6)
Гомозиготы G/G	26 (21,0)	31 (18,2)
C-алель	0,54	0,53
G-алель	0,46	0,47
χ^2		1,708
P		0,426

Примечание. n – количество пациентов; P – статистическая значимость различия показателей по χ^2 -критерию Пирсона

Таблица III. Влияние C+70G полиморфных вариантов гена EDNRA на основные характеристики ИАТИ

Характеристики ИАТИ	Генотип		
По объему поражения	C/C	C/G	G/G
Тотальный	19 (18,4 %)	60 (58,3 %)	24 (23,3 %)
Конечный	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	0
Лакунарный	18 (31,6 %)	33 (57,9 %)	6 (10,5 %)
$\chi^2 = 7,496; P = 0,112$			
По артериальному бассейну	C/C	C/G	G/G
<i>Передняя, средняя, задняя мозговые артерии</i>	30 (22,7 %)	77 (58,3 %)	25 (18,9 %)
<i>Вертебральная и базилярная артерии</i>	10 (41,7 %)	10 (41,7 %)	4 (16,7 %)
<i>Объединенные варианты</i>	1 (7,1 %)	11 (78,6 %)	2 (14,3 %)
$\chi^2 = 7,168; P = 0,127$			
По тяжести клинического течения	C/C	C/G	G/G
Легкий	17 (30,9 %)	32 (58,2 %)	6 (10,9 %)
Средней тяжести	10 (15,2 %)	43 (65,2 %)	13 (19,7 %)
Тяжелый	14 (28,6 %)	23 (46,9 %)	12 (24,5 %)
$\chi^2 = 8,024; P = 0,091$			
По повторности	C/C	C/G	G/G
Первичный	31 (29,5 %)	55 (52,4 %)	19 (18,1 %)
Повторный	10 (15,4 %)	43 (66,2 %)	12 (18,5 %)
$\chi^2 = 4,652; P = 0,098$			
По клиническим проявлениям	C/C	C/G	G/G
<i>Двигательные нарушения</i>	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)
<i>Сенсорные нарушения</i>	9 (32,1 %)	14 (50,0 %)	5 (17,9 %)
<i>Сенсорно-двигательные нарушения</i>	31 (22,5 %)	83 (60,1 %)	24 (17,4 %)
$\chi^2 = 4,348; P = 0,361$			

Примечание. Приведена частота генотипов в абсолютных значениях и процентах.

P – статистическая значимость отличий по χ^2 -критерию.

«Патологический» G-аллель встречается в украинской популяции с частотой 0,46. Подобное исследование, выполненное в Турции выявило, что частота генотипов C/C, C/G и G/G составляет 31,9%, 45,4% и 22,7% соответственно [21], а минорный аллель встречается в турецкой популяции с частотой 0,45, что существенно не отличается от украинской популяции ($P > 0,05$). Распределение генотипов по C+70G полиморфному сайту гена EDNRA изучали также и среди населения Мехико. Buentello-Volante et al. в своей работе обнаружили, что распределение генотипов C/C, C/G и G/G в тестируемой группе составляет 28%; 46,0% и 26,0% соответственно [22]. Данное соотношение аллельных вариантов не имеет достоверных отличий от результатов, полученных для украинской популяции ($P > 0,05$). По результатам других исследований установлено, что среди населения Германии частота минорного G-аллеля составляет 0,37

[16], Японии - 0,49 [23], Португалии - 0,57 [24]. Группой исследователей во главе с Navasi V. было изучено популяционно-специфические отличия распределения генотипов по C+70G полиморфизму и установлено, что частота C-аллеля у испанцев составляет 0,43, а у жителей Турции - 0,52 [25]. Согласно данным Jin Xu et al. минорным в китайской популяции является G-аллель, частота которого равна 0,46, а основной C-аллель встречается в этой популяции с частотой 0,54 [26]. Однако совершенно противоположные данные были получены Ma et al., которые установили, что среди населения Китая частота «дикого» C-аллеля равна 0,43, а минорного G – 0,57 [27]. Результаты изучения подобного распределения, полученные Martínez-Barquero et al. свидетельствуют, что в Испании минорным также является C-аллель, частота которого составляет 0,499 [28]. У жителей Новой Зеландии частота минорного C-аллеля равна 0,43 [29].

Что касается соотношения генотипов в группе пациентов с ИАТИ, то оно выглядело следующим образом. Гомозиготы по основному аллелю CC – 24,1%, гетерозиготы – 57,6%, гомозиготы по минорному аллелю – 18,2%. Полученное распределение достоверно не отличалось от группы контроля ($P = 0,426$). Данных по ассоциации C+70G полиморфизма гена *EDNRA* с развитием ишемического инсульта в литературе мало. Так, Zhang et al. сообщают, что в китайской популяции существенной разницы в распределении генотипов по Lys198Asn полиморфизму гена эндотелина-1 (*EDN1*) и C+70G полиморфизму гена *EDNRA* между пациентами с ишемическим инсультом и контрольной группой не существует. Однако распределив исследуемые группы по полу были получены результаты, которые существенно отличались. У мужчин, являющихся носителями Asn-аллеля, риск развития инсульта больше в 1,49 раза ($P = 0,048$; OR = 1,49) по сравнению с носителями Lys/Lys генотипа. Относительно C+70G аллельного варианта, то обнаружено, что C-аллель имеет протективное значение - риск заболеть инсультом у мужчин с C/C-генотипом значительно ниже ($P = 0,016$; OR = 0,52), чем у носителей других генотипов. Женский пол в данном исследовании существенных корреляций между изученными полиморфизмом и риском возникновения ишемического инсульта не показал [30].

Изучение влияния C+70G полиморфизма на основные характеристики ИАТИ дало следующие результаты (табл. III).

По объему поражений головного мозга у больных с инсультом было выделено несколько его форм: тотальный, конечный и лакунарный. Было показано отсутствие ассоциации исследуемого генетического маркера с объемом поражений головного мозга у больных с ИАТИ. Такой вывод остается справедливым и при условии разделения пациентов на подгруппы с учетом факторов риска. Развитие ИАТИ может быть связан с поражениями: передней, средней и задней мозговой артерии или вертебральных и базилярной артерий, кроме того встречаются также сочетанные варианты, когда поражаются несколько артерий из приведенных групп. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нет зависимости между генотипом пациентов по C+70G полиморфизму и участками артериального бассейна, атеротромботических изменения которых вызывают ИАТИ. По тяжести клинического течения было выделено ИАТИ легкой, средней и тяжелой степени. Проведенный анализ показал отсутствие ассоциации исследуемого нами генетического маркера с тяжестью течения ИАТИ. Изученный полиморфизм не влиял и на частоту повторных случаев инсульта. Пол и другие исследованные нами факторы риска не оказали существенного влияния на повторяемость ИАТИ. И наконец, нами было исследовано связь между генотипом больных по C+70G полиморфизму и неврологическими проявлениями ИАТИ. Из полученных данных следует, что исследованные аллельные варианты не имеют никакого отношения к неврологической картине ИАТИ.

Известно, что рецепторы к эндотелину типа A играют важную роль в физиологии сосудов головного мозга [31]. Поэтому интерес к изучению их роли в механизмах возникновения цереброваскулярных заболеваний понятен. Решение вопроса о значении полиморфизма генов эндотелина и его рецептора в патогенезе ишемического инсульта может иметь важное значение в диагностике и персонализированном лечении этой сложной цереброваскулярной патологии.

ВЫВОДЫ

Соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю достоверно не отличается у пациентов с ИАТИ и контрольной группе. Отсутствует ассоциация исследуемого генетического маркера с развитием ИАТИ, а также объемом повреждения головного мозга, локализацией атеротромботического процесса, тяжестью его течения, повторяемостью и неврологическими проявлениями ИАТИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zozulya I.S., Moshenska O.P. Gostriy period ishemichnogo insultu: suchasniy poglyad na problemu. Ukrayinskiy medichniy chasopis. 2009;4:67–73.
2. Zozulya I.S., Tsimbalyuk V.I., Zozulya A.I. Insult: strategiya i taktika nadannya medichnoyi dopomogi. Ukr. med. chasopis. 2012;5(91):36–39.
3. Kadojić D., Dikanović M., Bitunjac M., Vuletić V., Čengić L., Bijelić B.R. Epidemiology of stroke. Periodicum Biologorum. 2012;114(3):253–257.
4. Rasulova K.A. Preliminary findings of Tashkent hospital based study of risk factors for different ischemic stroke subtypes. EMHPJ. 2014;7(2):26–33.
5. Zhao Y., Yuan B., Chen J. et al. Endothelial Progenitor Cells: Therapeutic Perspective for Ischemic Stroke. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2013;19:67–75.
6. Ershov V.I., Chepasov V.I. Geterogennost ishemicheskogo insulta s pozitsii matematicheskogo modelirovaniya. Vestnik OGU. 2011;1(120):152–156.
7. Soler E.P., Ruiz V.C. Epidemiology and Risk Factors of Cerebral Ischemia and Ischemic Heart Diseases: Similarities and Differences. Current Cardiology Reviews. 2010;6:138–149.
8. Blum A., Vaispapir V., Keinan-Boke L. et al. Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke. Journal of Vascular and Interventional Neurology. 2012;4(1):33–39.
9. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. International Journal of Biological Sciences. 2013;9(10):1057–1069.
10. Golovchenko Yu.I., Treschinskaya M.A. Sovremennyye predstavleniya o fiziologii i patologii endoteliya sosudov glavnogo mozga. Ukrayinskiy himioterapevtichniy zhurnal. 2008;1-2(22):22–28.
11. Mostbauer G.V. Sosudistoe starenie: mehanizmyi razvitiya i modifikatsiya. Terapia. 2012;9(72):42–47.
12. Kohan D.E., Rossi N.F., Inscho E.W., Pollock D.M. Regulation of Blood Pressure and Salt Homeostasis by Endothelin. Physiol. Rev. 2011;91:1–77.
13. Mazza M.Q., Khalil R.A. Vascular endothelin receptor type B: structure, function and dysregulation in vascular disease. Biochem. Pharmacol. 2012;84(2):147–162.
14. Verweij N., Mahmud H., Leach I. M. et al. Genome-Wide Association Study on Plasma Levels of Midregional-Proadrenomedullin and C-Terminal-Pro-Endothelin-1. Hypertension. 2013;61:602–608.

15. Koyama Y. Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues. *BioMolecular Concepts*. 2013;4(4):335–347.
16. Buck D., Diefenbach K., Penzel T., Malzahn U., Roots I., Fietze I. Genetic polymorphisms in endothelin-receptor-subtype-a-gene as susceptibility factor for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*. 2010;11:213–217.
17. Wróbel-Dudzińska D., Kosior-Jarecka E., Aukasik U. et al. Risk Factors in Normal-Tension Glaucoma and High-Tension Glaucoma in relation to Polymorphisms of Endothelin-1 Gene and Endothelin-1 Receptor Type A Gene. *Journal of Ophthalmology*. 2015; Article ID 368792.
18. Darrah R., McKone E., O'Connor C. et al. EDNRA variants associate with smooth muscle mRNA levels, cell proliferation rates, and cystic fibrosis pulmonary disease severity. *Physiol Genomics*. 2010;41:71–77.
19. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
20. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology. A Systematic Review. *Stroke*. 2009;40:1082–1090.
21. Bingöl I., Aydingöz I.E., Vural P. et al. The evaluation of endothelin-1 and endothelin receptor type a gene polymorphisms in patients with vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2016;61:118.
22. Buentello-Volante B., Elizondo-Olascoaga C., Miranda-Duarte A. et al. Association study of multiple gene polymorphisms with the risk of adult-onset primary open-angle glaucoma in a Mexican population. *Experimental Eye Research*. 2013;107:59–64.
23. Ishikawa K., Funayama T., Ohtake Y. et al. Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor. *Molecular Vision*. 2005;11:431–437.
24. Lemos C., Neto J.L., Pereira-Monteiro J. et al. A role for endothelin receptor type A in migraine without aura susceptibility? A study in Portuguese patients. *European Journal of Neurology*. 2011;18:649–655.
25. Havasi V., Rowe S.M., Kolettis P.N. et al. Association of cystic fibrosis genetic modifiers with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertility and Sterility*. 2010;94(6):2122–2127.
26. Xu J., Yang Y., Wang Z. et al. Association between genetic polymorphisms of EDNRA gene and high altitude polycythemia in Tibetans at the Qinghai-Tibetan Plateau. 2015;95(18):1382–1385.
27. Ma W., Liu R., Huang L. et al. Impact of polymorphisms in angiogenesis-related genes on clinical outcomes of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44:539–548.
28. Martínez-Barquero V., de Marco G., Martínez-Hervas S. et al. Polymorphisms in Endothelin System Genes, Arsenic Levels and Obesity Risk. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0118471.
29. Ellis K.L., Pilbrow A.P., Potter H.C. et al. Association Between Endothelin Type A Receptor Haplotypes and Mortality in Coronary Heart Disease. *Personalized Medicine*. 2012;9(3):341–349.
30. Zhang L., Sui R. Effect of SNP Polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRB Gene on Ischemic Stroke. *Cell Biochem. Biophys*. 2014;70:233–239.
31. Yasuno K., Bakircioglu M., Low S. et al. Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *PNAS*. 2011;108(49):19707–19712.

Представленная работа выполнена в рамках темы научных исследований с госбюджетным финансированием «Связь аллельного полиморфизма «генов эктопической кальцификации» с развитием распространенных сердечно-сосудистых болезней и их осложнений», № гос. регистрации 0115U000688.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Татьяна Богдановна Олешко

ул. Санаторная 31/4, Сумы, Украина

тел. +380994008389

e-mail: t.oleshko@med.sumdu.edu.ua

Прислано: 11.05.2017

Утверждено: 15.08.2017

THE IMPACT OF EMERGENT INFECTIONS ON THE FETAL STATE

WPŁYW POWAŻNYCH INFEKCJI NA DOBROSTAN PŁODU

Liudmyla A. Vygivska, Iryna O. Tuchkina, Violetta B. Kalnytska

KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KHARKIV, UKRAINE

ABSTRACT

The aim: To study the impact of emergent infections (human herpesvirus type 6) on the fetal state.

Materials and methods: The study involved examination of 90 pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters of gestation (Group 1 (25 pregnant) consisted of patients with a viral infection, CMV carriers, Group 2 (25 pregnant) included women with a viral infection, herpes simplex virus types 1/2, Group 3 amounted for 20 patients with a viral infection, herpes simplex virus type 6, Group 4 comprised 20 patients with normal pregnancy and no signs of infection. Concentration of IgM and IgG to herpes simplex virus types 1/2, IgM and IgG to herpesvirus type 6 in venous blood of the pregnant was determined by enzyme-immunoassay. Giant cells typical for CMV were determined by cytological examination of saliva sediment. All the pregnant underwent ultrasound somatogenetic examination, Doppler evaluation of maternal-placental-fetal hemodynamics and biophysical profile (BPP) assessment.

Results and their discussion: Ultrasound examination of Group 1, 2 and 3 pregnant showed signs of intrauterine infection. Pregnant women with a viral infection were found to have intrauterine growth retardation (IUGR) and Group 3 patients more commonly had symmetrical 3rd degree IUGR. BPP indices showed initial signs of fetal distress in 5 (20%) Group 1 pregnant, 7 (27%) Group 2 pregnant and 11 (55%) Group 3 pregnant women. Doppler examination of uterine-feto-placental hemodynamics revealed a more pronounced increase in vascular resistance indices in Group 3 patients.

Conclusions: Emergent infections (herpesvirus type 6) of pregnant trigger more pronounced changes in the feto-placental system than other viral infections. Herpesvirus type 6 is a common cause of fetal state deterioration, which manifests in intrauterine growth retardation, changes in biophysical profile and hemodynamic disorders in the mother-placenta-fetus system.

KEY WORDS: pregnancy, emergent infections, fetal state.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 731-736

INTRODUCTION

Many authors have recently reported an increase in the focus on new herpes viruses. Diseases caused by *Herpesviridae* viruses are an important medical and social problem of perinatology and pediatrics. Herpes virus infection is one of the causes of spontaneous miscarriages, stillbirths, premature birth, morbidity and mortality of newborns [1].

Infections caused by the human herpesvirus type 6 (HHV-6) is an urgent and poorly understood problem of contemporary medicine, which is associated with high prevalence and multiple routes of its transmission, frequent manifestations, especially in infancy and early childhood, severity of complications and lack of standards for diagnosis, treatment and prevention. Serological studies of HHV-6 demonstrate a wide prevalence of infection: up to 90% of adults are infected with HHV-6 [2]. Although there have been repeated reports on the incidence of HHV-6 infection, Ukrainian doctors establish this diagnosis quite rarely. Difficulties in diagnosing HHV-6 are common, firstly, because presentation of this infection is similar to other exanthematous diseases, and secondly, due to the lack of available laboratory diagnostic methods, as well as insufficient knowledge of the epidemiology of the aforementioned infection.

Today, there are more and more reports on emergent infections, including suddenly manifested previously unknown diseases and pathogens which have notably

increased in incidence. Such infections also comprise herpesvirus type 6. HHV-6 was detected by S. Z. Salahuddin et al. relatively recently, in 1986, in patients with lymphoproliferative diseases and was called β -lymphotropic virus [3]. Later, in 1988, the causative agent of HHV-6 was first isolated from the blood of 4 infants with exanthema subitum.

Recent studies have shown that exanthema subitum, respiratory diseases, infectious mononucleosis, chronic fatigue syndrome, histiocytic necrotic lymphadenitis, acute serous meningitis, meningoencephalitis, and hepatitis are associated with primary HHV-6 infection. Secondary opportunistic infection can cause malignant lymphomas, lymphoproliferative diseases, chronic CNS pathology [4, 5]. To date, the role of HHV-6 as an etiological factor in the pathogenesis of these diseases has not been finally established [6].

There are two HHV-6 subtypes: subtype A and subtype B. Subtype A virus causes specific immunosuppression and is transmitted by airborne, contact-household, parenteral, sexual and vertical routes. HHV-6A infection is associated with a primary latent infection without clinical manifestations. The role of HHV-6A in the development of pathology is not fully understood [7, 8]. HHV-6 subtype B is the cause of some diseases in children. Primary HHV-6B infection causes exanthema in children and acute feverish conditions. Most often, the infection remains la-

tent throughout life. A decrease in the immune reactivity of the body can cause a generalized infection with severe encephalopathy, responsible for temporal epilepsy, epileptic status and post-transplant infections [9].

Modern diagnosis of HHV-6 infection is based on complex methods for determining the antigens of the virus and antibodies to them. Conventional methods include hybridization (polymerase chain reaction, PCR), which makes it possible to identify HHV-6 antigen in blood serum and diagnose an active HHV-6 infection. Recently developed PCR technique using reverse transcription allows to differentiate the latent phase of the infection and its reactivation [10, 11]. There are a number of serological methods to detect HHV-6 and enzyme immunoassay is the most common of them. However, this method rarely helps in the diagnosis of clinical HHV-6 manifestations.

Almost half of all cases of neonatal fever are associated with primary HHV-6 infection [11]. According to its structure and properties HHV-6 is close to cytomegaloviruses, which play an important role in the development of intra-uterine infection. HHV-6 was observed in 1% of newborns in DNA integration into the genome [12, 13]. Clinical studies have shown that HHV-6 can cause congenital infections resulting in serious complications in young children [14].

Scientists from the UK have established a correlation between the age of children and antibodies to HHV-6 detection rate: antibodies to HHV-6 are detected in all children under 1 month, by 4 to 5 months antibodies are identified in only 60% of children, and in 90 % at the age of 3. Probably, the presence of antibodies to HHV-6 in children during the first three months of life is determined by maternal antibodies that enter the infant's body during intrauterine development through the placenta. It suggests the possibility of perinatal HHV-6 transmission from mother to child, since virus DNA is detected in 10% of newborns under 1 month [15]. With age, the intensity of passive immunity to HHV-6 in children rapidly decreases. Thus, HHV-6 infection occurs primarily in the first two years of life [1].

Previous studies established the role of HHV-6 in the etiology of neonatal pathologies: HHV-6 markers were detected in the organs and tissues of deceased children. HHV-6 can exist both as a monoinfection, and in combination with the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and rubella virus. HHV-6 antigens are more commonly detected in the heart muscle, liver and brain than antigens of other herpesviruses. The scientists recognize the possibility of transplacental HHV-6 transmission from mother to fetus, as well as during the passage of fetus through the birth canal [16, 17].

Examination of fetuses and newborns with extremely low body weight for herpes and rubella viruses showed that in 41.6% of cases death was caused by HHV-6 [18].

Despite the high prevalence and polymorphic nature of the infection caused by HHV-6, there is no sufficient information on HHV-6 infection. There are no approved standards for laboratory testing for HHV-6 infection and diagnostic methods used in clinical practice are ambiguous, especially with regard to newborn children. Scientific

literature provides information on HHV-6 role in the development of convulsive syndrome in children and exanthema subitum, but the descriptions of clinical symptoms of fetal damage caused by HHV-6 are quite rare [17, 19].

THE AIM

To study the impact of emergent infections (human herpesvirus type 6) on the fetal state.

MATERIALS AND METHODS

The study involved examination of 90 pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters of gestation. All the pregnant underwent comprehensive clinical and laboratory examination. Concentration of IgM, the marker of primary acute infection or reactivation of the infectious agent as well as concentration of antiviral IgG antibodies was assessed in venous blood of the pregnant to determine their infectious status. For this purpose, concentration of IgM and IgG to the herpes simplex virus types 1/2, IgM and IgG to the herpesvirus type 6 was determined by enzyme immunoassay using the test systems manufactured by CJSC "Vector-Best" (Russia). Giant cells typical for cytomegalovirus infection (CMV) were determined by cytological examination of saliva sediment.

According to the findings, the pregnant were divided into groups. Group 1 (25 pregnant women) included patients with a viral infection, CMV carriers, Group 2 (25 pregnant women) comprised women with a viral infection, herpes simplex virus types 1/2 and Group 3 consisted of 20 patients with herpes simplex virus type 6. Groups of patients-carriers of viral infection were considered to be the main ones in this study. Group 4 (κ) included 20 patients with normal pregnancy with no signs of infection. This group was the control one.

Ultrasound somatogenetic examination was carried out using MINDRAY DC-8 ultrasound scanner.

The fetal state was assessed by biophysical profile (BPP) findings, according to the method elaborated by A.M. Vintzeleos et al [20].

Feto-placental and utero-placental hemodynamics was assessed by Doppler examination with determination of resistance index (RI) and pulsation index (PI), since these indices are related to angle-independent factors providing an opportunity to identify the extent of peripheral vascular resistance.

Statistical processing of data was carried out using general purpose data processing software Statistica for Windows 6.1. Fraction Δ error was calculated using the formula: $\Delta = \sqrt{n1/n(1 - n1/n)/n} \times 100\%$, where n is the sample size, n1 is the number of patients with the sign under investigation. The differences between the groups were determined by the non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney test.

RESULTS AND DISCUSSION

Ultrasound examination is the main method allowing to assess the state of feto-placental complex.

Table 1. Changes in internal and provisional organs in main group patients under investigation (absolute number (% $\pm$ D), where D is an error %)

Sonographic findings	Main clinical group		
	1 (n=25)	2 (n=25)	3 (n=20)
Ventriculomegaly	6 (24 $\pm$ 9%)	7 (28 $\pm$ 9%)	9 (45 $\pm$ 11.1%)
Increased echogenicity of ventricular system	12 (48 $\pm$ 10%)	13 (52 $\pm$ 10%)	13 (65 $\pm$ 10.7%)
Cysts of cerebrovascular plexuses	4 (16 $\pm$ 7.3%)	6 (24 $\pm$ 8.5%)	6 (30 $\pm$ 10.3%)
Increased echogenicity of the lungs	9 (36 $\pm$ 9.6%)	9 (36 $\pm$ 9.6%)	6 (30 $\pm$ 10.3%)
Echogenic fibrous inclusions on the papillary muscles and valve cusps	7 (28 $\pm$ 9%)	6 (24 $\pm$ 8.5%)	8 (40 $\pm$ 11%)
Perivascular infiltration of the liver	6 (24 $\pm$ 8.5%)	5 (20 $\pm$ 8%)	7 (35 $\pm$ 10.7%)
Increased echogenicity of the pyelocalyceal system and kidney parenchyma	14 (56 $\pm$ 9.9%)	15 (60 $\pm$ 9.8%)	14 (70 $\pm$ 10.3%)
Increased echogenicity of the contours of the stomach	10 (40 $\pm$ 9.8%)	11 (44 $\pm$ 9.9%)	10 (50 $\pm$ 11.2%)
Increased echogenicity of the intestine	11 (44 $\pm$ 9.9%)	12 (48 $\pm$ 10%)	15 (75 $\pm$ 9.7%)
Increased echogenicity of the placenta	15 (60 $\pm$ 9.8%)	18 (72 $\pm$ 9%)	5 (25 $\pm$ 9.7%)
Placental hypoplasia	8 (32 $\pm$ 9.3%)	9 (36 $\pm$ 9.6%)	9 (45 $\pm$ 11.1%)
Placental hyperplasia	2 (8 $\pm$ 5.4%)	3 (12 $\pm$ 6.5%)	3 (15 $\pm$ 8%)
Expansion of the intervillous space	4 (16 $\pm$ 7.3%)	6 (24 $\pm$ 8.5%)	11 (53 $\pm$ 11.1%)
Calcifications of the placenta	15 (60 $\pm$ 9.8%)	16 (64 $\pm$ 9.6%)	15 (75 $\pm$ 9.7%)
Enlargement of sinuses of basal veins	5 (20 $\pm$ 8%)	7 (28 $\pm$ 9%)	7 (35 $\pm$ 10.7%)
Oligohydramnios	15 (60 $\pm$ 9.8%)	16 (64 $\pm$ 9.6%)	15 (75 $\pm$ 9.7%)
Polyhydramnios	1 (4 $\pm$ 3.9%)	2 (8 $\pm$ 5.4%)	-

Ultrasound somatogenetic findings in pregnant of the control and main groups corresponded to fetal nomograms elaborated by E. A. Yakovenko (1994) [20]. Control group patients were not found to have changes in internal and provisional organs. Group 1, 2 and 3 pregnant were shown to have changes in internal and provisional organs and alterations in the amount of amniotic fluid, presented in Table 1.

An increase in echogenicity of the endothelium of internal and provisional organs is the main sonographic sign of intrauterine infection since it was equally observed in pregnant women of Groups 1, 2 and 3.

The diagnosis of intrauterine infection was established if one pregnant woman had 3 or more sonographic signs of infection.

Ultrasound examination showed that 27 (38.5%) pregnant women of the main group had signs of intrauterine growth retardation (IUGR). Thus, in Group 1 asymmetric 1st degree IUGR was detected in 2 (2.8%) pregnant women, 2nd degree IUGR in 1 (1.4%) patient and there were no patients with symmetrical IUGR. In Group 2 patients, asymmetric 1st degree IUGR was detected in 2 (2.8%) pregnant, 2nd degree IUGR in 2 (2.8%) pregnant, symmetrical 1st degree IUGR in 1 (1.4%) woman, 2nd degree IUGR in 1 (1.4%) woman and 3rd degree IUGR in 1 (1.4%). In Group 3, asymmetric 1st degree IUGR was found in 3 (4.2%) pregnant women, 2nd degree IUGR in 2 (2.8%) women, 3rd degree IUGR in 1 (1.4%) woman, symmetrical 1st degree IUGR in 5 (7.1%) women, 2nd degree IUGR in

4 (5,7%) women, 3rd degree IUGR in 2 (2.8%) women. In Groups 1 and 2 the signs of fetometric retardation from the corresponding norms were observed from the 32nd-34th week of gestation, while in Group 3 women the signs of retardation were observed from the 28th-30th week. IUGR was not detected in the control group patients.

Consequently, IUGR, which was observed in pregnant with a viral infection, is a characteristic sign of pathological processes that may occur in the development of placental insufficiency. In most cases IUGR was observed in Groups 2 and 3 and patients of Group 3 more commonly had symmetrical 3rd degree IUGR.

BPP indices, which were within 9-12 points, corresponded to satisfactory fetal state, 7-8 points were considered equivocal and they had to be repeated 2-3 days after the treatment, 6 points and less were considered pathological BPP. BPP indices in all the patients of the control group corresponded to satisfactory fetal state. In 20 (80%) Group 1 women, 18 (73%) Group 2 women and 9 (45%) Group 3 women BPP indices were indicative of satisfactory fetal state. In 5 (20%) Group 1 pregnant, 7 (27%) Group 2 pregnant and 11 (55%) Group 3 pregnant, BPP indices were equivocal, which indicated the initial signs of fetal distress. None of the patients under investigation was found to have lower BPP indices.

The results of the fetal status assessment according to BPP indices revealed similarity with Doppler examination findings. However, in some cases, hemodynamic disorders were regis-

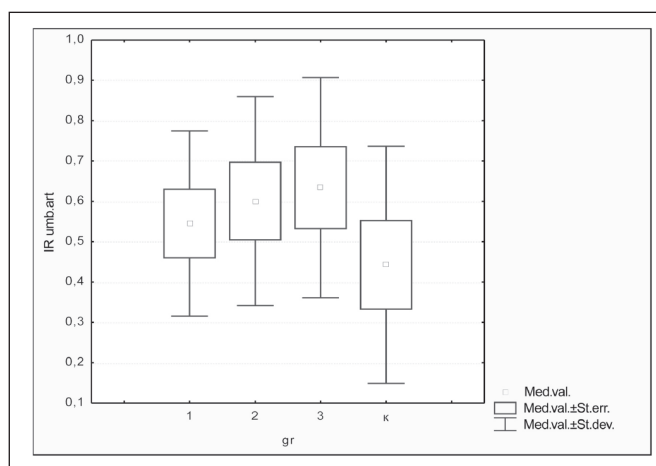


Fig.1. Diagram of RI ranges in the umbilical artery in pregnant women under investigation

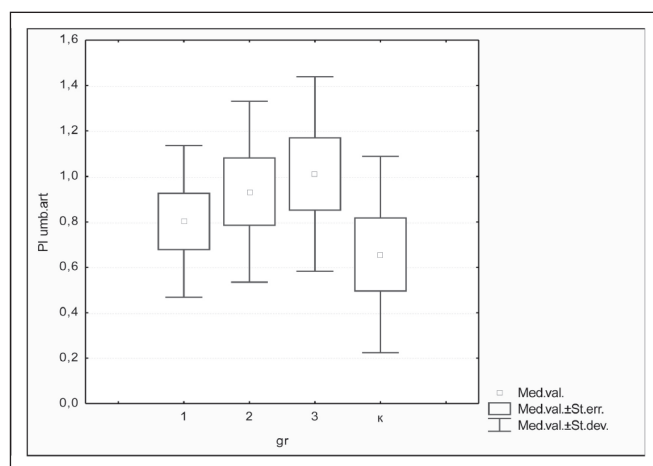


Fig.2. Diagram of PI ranges in the umbilical artery in pregnant women under investigation

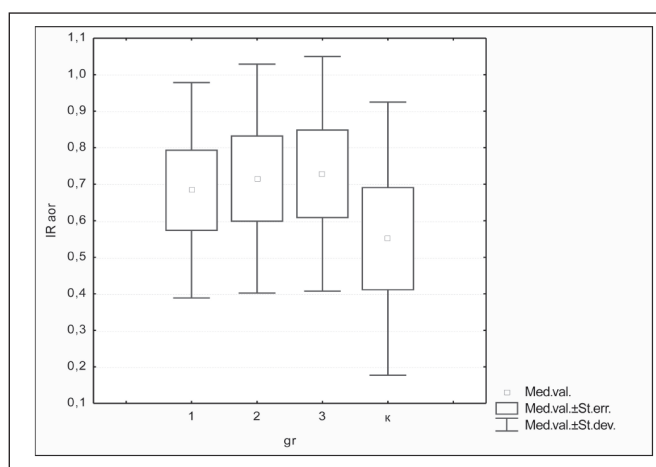


Fig.3. Diagram of RI ranges in the thoracic aorta in pregnant women under investigation

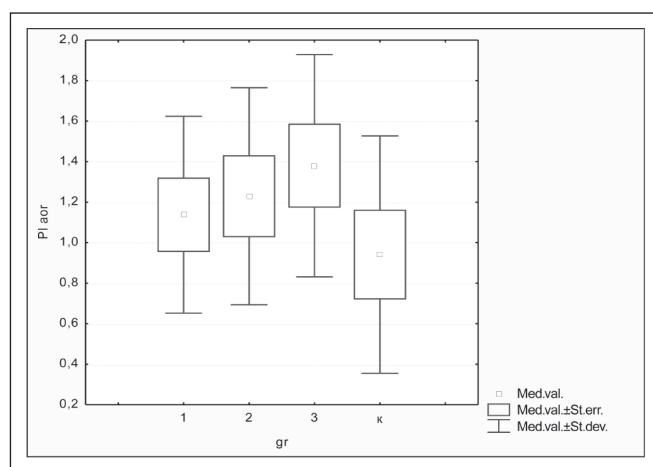


Fig.4. Diagram of PI ranges in the thoracic aorta in pregnant women under investigation

tered somewhat earlier than the deterioration of the fetal state according to BPP data. Thus, in 3 (12%) Group 1 pregnant, 5 (20%) Group 2 pregnant and 4 (20%) Group 3 pregnant BPP parameters corresponded to the satisfactory fetal state, whereas Doppler examination showed an increase in peripheral vascular resistance, which was a sign of incipient fetal hypoxia.

Doppler examination of feto-placental and utero-placental blood flow is of great importance for evaluating the fetal state in intrauterine infection, which can be disrupted due to the incipient feto-placental insufficiency in this group of pregnant women. Therefore, Doppler examination in intrauterine infection makes it possible to identify patients with threatened IUGR.

Findings obtained in the study and Doppler examination in the setting of negative effect of the viral infection showed a significant increase in the main indices of vascular resistance in pregnant women with a viral infection of CMV, herpesvirus types 1/2 and 6. RI and PI indices of the main vessels of the feto-placental complex are shown in Fig. 1-8. All the dependencies were statistically significant according to the Kruskal-Wallis criterion.

In Group 1 median RI value in the umbilical artery was 0.62, interquartile range - 0.60-0.64, median PI value in the umbilical artery was 0.90, interquartile range - 0.86-0.96. In Group 2, median RI value in the umbilical artery was 0.70, interquartile range - 0.69-0.71, median PI value in the umbilical artery was 1.08 and interquartile range - 1.07-1.1. In Group 3 median RI value in the umbilical artery was 0.74, interquartile range - 0.72 ÷ 0.75, median PI value in the umbilical artery was 1.16, interquartile range - 1.13 ÷ 1.20. In the control group median RI value in the umbilical artery was 0.59, interquartile range - 0.60-0.62, median PI value in the umbilical artery was 0.85, interquartile range - 0.88-0.93.

In Group 1 median RI value in the thoracic aorta was 0.79, interquartile range - 0.78 ÷ 0.80, median PI value was 1.32, interquartile range - 1.29 ÷ 1.35. In Group 2 median RI value in the thoracic aorta was 0.83, interquartile range - 0.83 ÷ 0.84, median PI value was 1.43, interquartile range - 1.42 ÷ 1.44. In Group 3 median RI value in the thoracic aorta was 0.85, interquartile range in 0.85 ÷ 0.85, median PI value was 1.48, interquartile range - 1.47 ÷ 1.48. In the

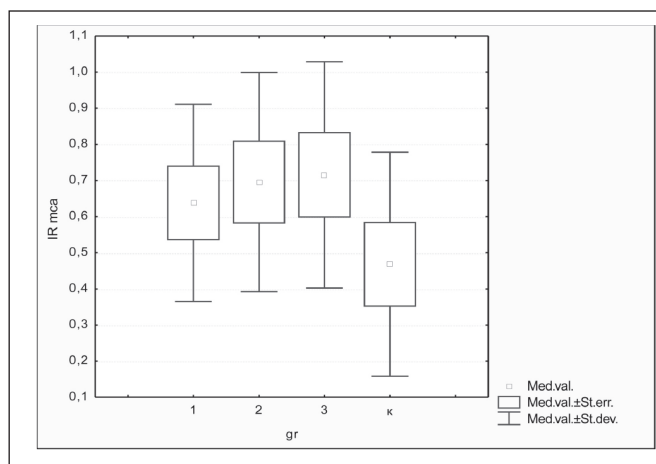


Fig.5. Diagram of RI ranges in the middle cerebral artery in pregnant women under investigation

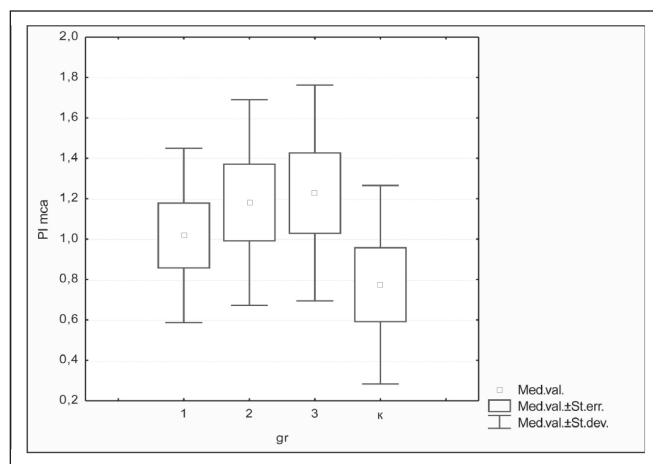


Fig.6. Diagram of PI ranges in the middle cerebral artery in pregnant women under investigation

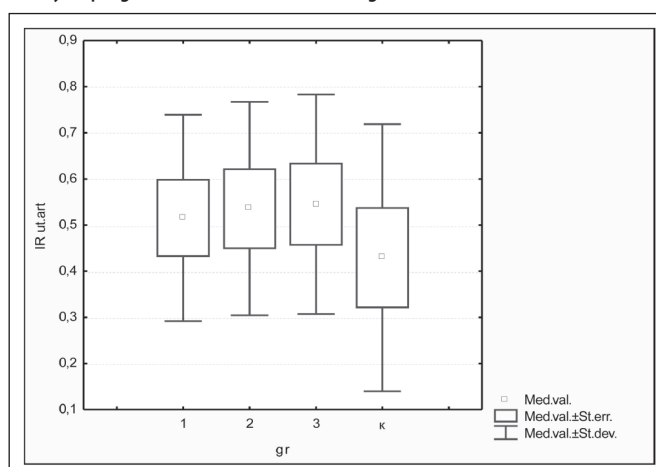


Fig.7. Diagram of RI ranges in the uterine artery in pregnant women under investigation

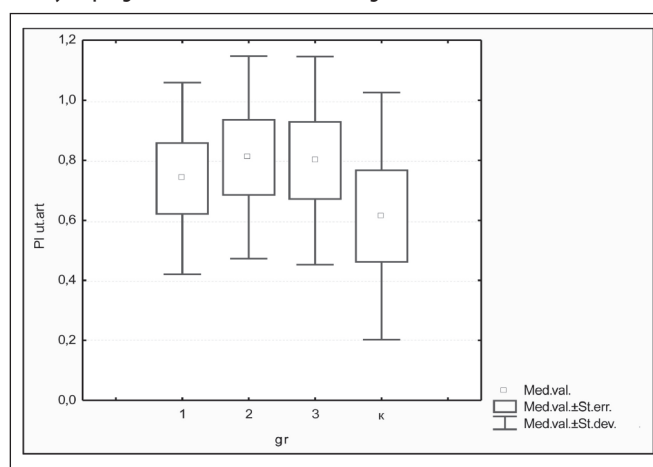


Fig.8. Diagram of PI ranges in the uterine artery in pregnant women under investigation

control group median RI value in the thoracic aorta was 0.76, interquartile range - 0.77 ÷ 0.77, median PI value was 1.06, interquartile range - 1.14 ÷ 1.33.

In Group 1 median RI value in the middle cerebral artery was 0.74, interquartile range - 0.72 ÷ 0.75, median PI value was 1.17, interquartile range - 1.12 ÷ 1.21. In Group 2 median RI value in the middle cerebral artery was 0.81, interquartile range - 0.80 ÷ 0.82, median PI value was 1.37, interquartile range - 1.34 ÷ 1.39. In Group 3 median RI value in the middle cerebral artery was 0.83, interquartile range - 0.83 ÷ 0.84, median PI value was 1.42, interquartile range - 1.42 ÷ 1.45. In the control group median RI value in the middle cerebral artery was 0.61, interquartile range - 0.63 ÷ 0.67, median PI value was 0.92, interquartile range - 0.97 ÷ 1.13.

In Group 1 median RI value in the uterine artery was 0.60, interquartile range - 0.59 ÷ 0.61, median PI value was 0.86, interquartile range - 0.84 ÷ 0.88. In the Group 2 median RI value in the uterine artery was 0.63, interquartile range - 0.61 ÷ 0.63, median PI value was 0.91, interquartile range - 0.90 ÷ 0.94. In Group 3 median RI value in the uterine artery was 0.64, interquartile range - 0.63 ÷ 0.64,

median PI value was 0.93, interquartile range - 0.92 ÷ 0.94. In the control group median RI value in the uterine artery was 0.59, interquartile range - 0.59 ÷ 0.61, median PI value was 0.83, interquartile range - 0.84 ÷ 0.87.

Comparative assessment of the findings showed that pregnant women with herpesvirus type 6 infection had an impairment of utero-feto-placental hemodynamics, which was characterized by a more pronounced increase in the vascular resistance indices than in pregnant women with CMV and herpesvirus type 1/2.

CONCLUSIONS

Emergent infections (herpesvirus type 6) of pregnant women result in more pronounced changes in the feto-placental complex than in other viral infections. Herpesvirus type 6 is a common cause of deterioration of the intrauterine state of fetus, which manifests itself in the development of intrauterine growth retardation, changes in the biophysical profile, and hemodynamic disorders in the mother-placenta-fetus system.

REFERENCES

- Demidova M. V., Kravchenko L. V., Levkovich M. A., Afonin A. A. (2013) Sovremennoe sostoyanie problemy herpesvirusnoy infektsii 6 tipa u detey [Current views on herpesvirus type 6 infection in children]. *Detskie infektsii*, no. 3, pp. 20–23.
- Isakov V. A., Arhipova E. I., Isakov D. V. (2013) Gerpesvirusnyie infektsii cheloveka [Human herpesvirus infection]. Saint Petersburg: SpetsLit. (in Russian)
- S. Z. Salahuddin, D. V. Ablashi, P. D. Markham et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. - 1986. - Vol. 234. - P. 596–601.
- Lvova I. I., Deryusheva A. V., Legotina N. S., Sidor E. V. (2013) Kliniko-laboratornyie osobennosti herpes-virusnoy infektsii 6-go tipa u immunokomprometirovannykh detey, nablyudayushchysya v detskoj poliklinike [Clinical and laboratory characteristics of herpesvirus type 6 in immunocompromised children observed in child health centers]. *Epidemiologiya i infektsionnyie bolezni*, no. 4, pp. 35–39.
- Kazantseva E. S., Zavodova N. B., Pilipenko O. V. (2012) Morfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie sopostavleniya pri diagnostike infektsiy, vyizvannykh HHV-6 [Morphological and molecular-biological evaluation in diagnosis of infections, caused by HHV-6]. *Trudy V S'ezda Rossiyskogo obshchestva detskikh patologov*, pp. 134–9.
- Karazhas N. V., Malyishev N. A., Ryibalkina T. N. (2007) Gerpesvirusnaya infektsiya [Herpesvirus infection]. *Epidemiologiya, klinika, diagnostika, profilaktika i lechenie: metodicheskie rekomendatsii*, no. 41, pp. 118
- Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6 / C. B. Hall, M. T. Caserta, K. C. Schnabel et al. // *J Infect Dis*. - 2006. - Vol. 193. - P. 1063–1069.
- De Boll L., L. Naesens, E. De Clercq Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* - 2005. - № 18. - C. 217–245.
- D. Ablashi, H. Agut, R. Alvarez-Lafuente et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol*. - 2014 - Vol. 159 (5). - P. 863–70.
- Slepova O. S., Svetlova E. V., Kovaleva L. A. (2015) Issledovaniya virusa herpesa cheloveka 6-go tipa i drugih herpes-virusov, vyizyvayushchih zabollevaniya glaz, metodom polimeraznoy tsepnoy reaktsii [Determination of human herpesvirus type 6 and other types of viruses, causing eye diseases by polymerase chain reaction]. *Voprosy virusologii*, no. 6, pp. 45–48.
- M. T. Caserta, M. P. McDermott, S. Dewhurst et al. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persists and reactivation in healthy children. *J. Pediatr.* - 2004. - Vol. 145 (4). - P. 478–84.
- Abaturov A. E., Shostakovich-Koretskaya A. E. (2007) HHV-6 infektsiya u detey [HHV-6 infection in children]. *Zdorove rebenka*, no. 3, pp. 70–80.
- C. Hall, M. Caserta, K. Schnabel et al. Congenital infections with human herpesviruses 6 and 7. *J Pediatr*. - 2004. - Vol. 145. - P. 472–477.
- Molecular tests in diagnosis of Cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus 6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) using real-time PCR in HIV positive and HIV-negative pregnant women in Ouagadougou, Burkina Faso / A. R. Ouedraogo, M. Kabre, C. Bisseye et al. // *Pan Afr Med J*. - 2016. - Vol. 24. - P. 223.
- Harlamova F. S., Shamsheva O. V., Simonova E. V., Drozdova I. M. (2016) Porazhenie TsNS pri mono- i mikst-infektsii herpesa cheloveka 6-go tipa [Impairment of CNS in mono- and mixed-infections caused by human herpesvirus type 6]. *Lechaschiy vrach*, no. 11, pp. 56–63.
- Melyohina E. V., Muzyka A. D., Kalugina M. Yu. (2016) Sovremennyye predstavleniya ob infektsii, vyizvannoy virusom herpesa cheloveka 6 tipa [Current views on infections caused by human herpesvirus]. *Arhiv' vnutrenney meditsiny*, no. 1, pp. 13–19.
- C. B. Hall, M. T. Caserta, K. C. Schnabel et al. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternal chromosomally integrated virus. *J Infect Dis*. - 2010. - Vol. 201 (4). - P. 505–507.
- Repina I. B. (2013) Rezultaty obsledovaniya plodov i novorozhdennykh s ekstremalno nizkoy massoy tela na gerpeticheskie virusy i virus krasnuhi [Examination of fetuses and newborns with extremely low weight for the detection of herpesvirus infection and rubella virus]. *Aktualnyie voprosy infektsionnoy patologii i vaksino profilaktiki: materialy XII Kongressa detskikh infektsionistov Rossii, Moscow*, p. 57.
- M. T. Gervasi, R. Romero, G. Bracalente et. al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. - 2012. - Vol. 25 (10). - P. 2002–13.
- Voskresenskiy S. L. (2004) Otsenka sostoyaniya ploda. Kardiotokografiya, dopplerometriya, biofizicheskiy profil [Evaluation of fetal state. Cardiotography, Doppler examination, biophysical profile]. Minsk: Knizhnyy dom. (in Russian)
- Yakovenko E. A. (1994) Izuchenie regionalnykh nomogramm ploda dlya diagnostiki vnutritrobnoy zaderzhki rosta [Assessment of regional fetal nomograms to diagnose intrauterine growth retardation]. *Ul'trazvukovaya perinatalnaya diagnostika*, No. 4–5, pp. 29–37.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Liudmyla A. Vygovskaya

tel.: +380509675487

e-mail: liudmilavygovskaya@gmail.com

Received: 20. 04. 2017

Accepted: 17.08. 2017

ASSOCIATION BETWEEN DEPRESSIVE SYMPTOMS AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

ZWIĄZEK POMIĘDZY OBJAWAMI DEPRESYJNYMI A ZABURZENIAMI POZNAWCZYMI U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM

Oksana Kopchak¹, Oleksander Pulyk²

¹PRIVATE HIGHER EDUCATION ESTABLISHMENT "KYIV MEDICAL UNIVERSITY" KYIV, UKRAINE

²THE STATE INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION "UZHGOROD NATIONALLY UNIVERSITY" UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Metabolic dysregulation is intimately associated with wide array of seemingly unrelated disorders, including cognitive impairment and depression.

The aim was: to identify special characteristic features of depressive disorder in patients with metabolic syndrome (Mets); to identify possible association between depressive disorder (DD) and cognitive impairment in patients with Mets; to establish whether metabolic syndrome and its components are associated with severity of DD.

Materials and methods: The study group consisted of 108 patients with depressive disorders aged from 45 to 84 years. All patients were divided into two groups: main- with Mets (n=60) and control - without metabolic syndrome (n=48), comparable for age, sex and level of education. The examination consisted of physical and neurological examination and the application of neuropsychological tests (Mini-Mental State Examination/MMSE, Hamilton Depression Rating Scale / HAM-D) magnetic resonance imaging and laboratory tests.

Results: It has been found more pronounced severity of depressive disorder (DD) in patients with Mets compared with patients without it ($p < 0,05$). In the group of patients with Mets there was significantly higher incidence of somatic anxiety ($p < 0,01$), hypochondria ($p < 0,05$), reduced criticality ($p < 0,05$) compared with patients without Mets. It has been found significantly higher incidence of dementia in patients with DD and Mets comparing with patients with DD without Mets ($p < 0,05$). Statistically significant negative correlation was found between the total score on the Hamilton scale and the total MMSE score ($r = -0,56$, $p < 0,05$) only in the group of patients with Mets. Of all Mets components a reliable positive correlation was found only between high triglyceride levels of blood and the total Hamilton scale score ($r_s = 0,27$).

Conclusions: Our study adds to the mounting evidence that links depression and Mets. Some specific features of DD in patients with MetS were established. The severity of DD was significantly associated with severity of cognitive impairment in patients with Mets. Of all components of Mets, only elevated levels of triglycerides of blood was significantly associated with the severity of DD in our main group of patients.

KEY WORDS: metabolic syndrome, depressive disorder, cognitive impairment.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 737-741

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (Mets) is a cluster of risk factors thought to predispose an individual to cardiovascular disease. It is characterized by abdominal obesity, high level of triglycerides, low level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, high blood pressure, and elevated fasting glucose or diabetes [1,2]. Development of Mets is associated with increasing age and poor lifestyle, such as inadequate physical activity, smoking, alcohol abuse, and high-fat or high-calorie diets [3]. Metabolic dysregulation is intimately associated with wide array of seemingly unrelated disorders, including Alzheimer disease and depression [4]. Increased oxidative and nitrosative stress pathways and changes in immune-inflammatory processes mediate many of their effects on cognition, neuroprogression and neurodegeneration via the regulation of the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway. An emerging consensus proposes that oxidative and nitrosative stress interacts with changes in immune-inflammatory activity, increasing levels of IFN- γ and other proinflammatory cytokines in turn activating indoleamine 2,3 -dioxygenase (IDO). This drives tryptophan down the TRYCAT pathways, decreasing

serotonin and melatonin production, in turn increasing depression and metabolic dysregulation [5].

Depression is considered to be significantly associated with Mets [6,7]. Depression was observed as a critical risk factor for the development of Mets in middle-aged and older people [8,9]. Current epidemiological data and meta-analyses indicate a bidirectional association between depression and Mets [10]. It was demonstrated that Mets, and more importantly, its obesity and hyperlipidemia components predicted the development of depressive symptoms over a follow-up period of 6 years [11]. Of the five components, waist circumference (i.e. abdominal obesity) has been found to be the strongest predictor of depression development [12]. Agarwal A. et al. [13] also demonstrated significantly more incidence of metabolic syndrome and central obesity in patients with depression than age and sex matched controls.

The adverse impact of depression is considerable in terms of reduced quality of life, increased health care costs, and premature mortality [14]. Depression is a significant predictor of cardiovascular disease [15]. Depression has long been recognized

as a risk factor for cognitive impairment. Depressive symptoms and poor cognitive function are highly prevalent and often coexist. Depressive symptoms and metabolic syndrome were independently associated with cognitive impairment among community-dwelling elderly [16].

THE AIM

The aim of the study was: to identify special characteristic features of depressive disorder in patients with Mets; to identify possible association between depressive disorder and cognitive impairment in patients with Mets; to establish whether metabolic syndrome and its components are associated with severity of depressive disorder.

MATERIAL AND METHODS

The study included 108 patients with depressive disorders aged from 45 to 84 years (mean $62,1 \pm 11,1$ years). A medical history and a physical exam were obtained from all subjects. At study onset, information was collected on the age, education level, smoking, and health conditions (based on a self-report or medication use). Weight and height were used to calculate body mass index (BMI). Systolic and diastolic blood pressure were measured by mercury sphygmomanometer on the right arm with the subject in sitting position after 10 minutes of rest. Venous blood samples were drawn for the measurement of glucose and lipid profile. Metabolic syndrome was defined as the presence of three or more of the following criteria: abdominal obesity (we used $BMI \geq 30$ as waist circumference was not measured in our study), hypertriglyceridemia (triglyceride level ≥ 1.7 mmol/l; HDL cholesterol < 1.0 mmol/l for men and < 1.3 mmol/l for women; hypertension: systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg or current use of anti-hypertensives), and a high fasting glucose level (fasting glucose level ≥ 5.6 mmol/l or use of antidiabetics) [1]. All patients were divided into two groups: main - with Mets ($n=60$) and control - without metabolic syndrome ($n=48$), comparable for age, sex and level of education. The examination consisted of a standard clinical evaluation by a physician, included interviews with the participant, a physical and neurological examination, and the application of neuropsychological tests. Participants were referred for brain magnetic resonance imaging and laboratory tests to diagnose dementia (thyroidstimulating hormone). The overall cognitive function was measured with the Mini-Mental State Examination/MMSE [17], a 23-item global cognitive function test which includes questions on orientation in time and place, attention, language, memory, and visual construction. According to MMSE data, cognitive impairment of different severity (pre-mild /MMSE score 27-28), mild /MSSE score 24-26 and dementia/MMSE score 20-23) were found in both groups of patients. The diagnosis of depression was made according to the criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition [18]. The included participants were rated on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) [19].

We excluded patients with co-morbidities (such as coronary artery disease, ischemic stroke, hypothyroidism, liver or kidney disorders) or receiving medications (including contraceptive pills) that may alter the Mets

parameters, and patients with any other co-morbidities. All the subjects provided written informed consent and the study was approved by the Institutional Ethics Committee.

The characteristics of the study sample were compared using χ^2 tests for dichotomous variables. The Pearson's correlation coefficient (r) between MMSE total score and HAM-D total score and nonparametric Spearman correlation coefficients (r_s) between the clinical data (components of Mets) and total HAM-D score were analyzed. A value of $p < 0,05$ was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

The main complaints of the patients were as follows: headache, dizziness, bad mood, increased anxiety and irritability, loss of memory of events, impaired concentration and sleep at night, unsteady gait, and numbness in the extremities. The neurological examination of the patients revealed decreased convergence of eyeballs, expressed subcortical reflexes, signs of pyramidal insufficiency, impaired coordination, and sensory disorders.

According to the results of the brain MRI, the majority of the patients had multifocal lesions in the white matter, basal ganglia of the brain, numerous areas of periventricular and subcortical leukoaraiosis, leukoaraiosis in the prefrontal cortex.

Among patients with Mets mild depressive disorder was found in 35 (58%), moderate DD in 25 (42%) of patients. In the group of patients without MetS mild DD was detected in 38 (79%), moderate DD - 10 (21%) of patients. In the patients with metabolic syndrome the incidence of moderate DD was significantly higher ($\chi^2 = 5,2$, $p < 0,05$) comparing with patients without Mets (fig.1).

Analyzing the frequency of individual manifestations of DD according to the items of the Hamilton scale, more pronounced deviations in patients of both clinical groups (with Mets and without it) were found on the following 8 items of the Hamilton scale: depressive mood, insomnia, ability to work and daily activity, mental retardation, mental anxiety, gastrointestinal symptoms, general somatic symptoms, genital symptoms. However, in the group of patients with Mets there was significantly higher incidence of somatic anxiety ($p < 0,05$), hypochondria ($p < 0,05$), reduced criticality ($p < 0,05$) compared with patients without MS. At the same time, in patients without Mets weight loss was observed more often ($p < 0,05$) (fig.2).

On examination of cognitive functions in the group of patients with DD without Mets cognitive impairment of different severity was found: pre-mild CI - in 6 (12,5%), moderate CI- in 28 (58%), dementia- in 6 (12,5%) patients. In the group of patients with DD and Mets results of cognitive functions assessment were as follows: pre-mild CI - in 4 (6,7%), moderate CI- in 35 (58,3%), dementia- in 21(35%) patients. In the patients with metabolic syndrome and DD the incidence of dementia was significantly higher ($\chi^2 = 4,8$, $p < 0,05$) comparing with patients without Mets (fig.3).

To clarify the presence and nature of the relationship between depressive disorders and cognitive impairment, depending on the presence of Mets, correlation analysis was used in both groups of patients. Statistically significant

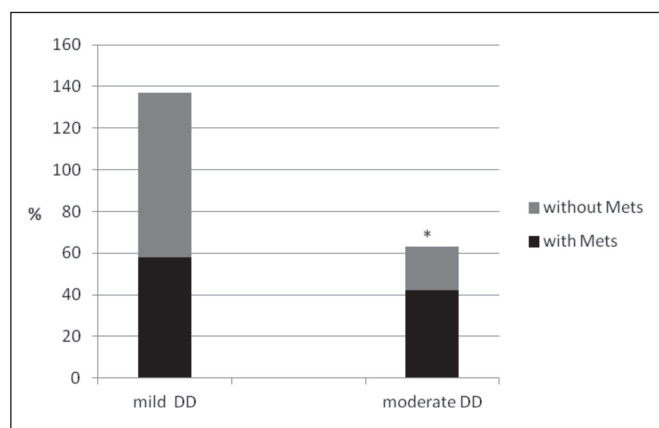


Fig.1. Incidence of depressive disorder of varying severity according to HAM-D scale in patients with metabolic syndrome and without it. (*- $p < 0,05$).

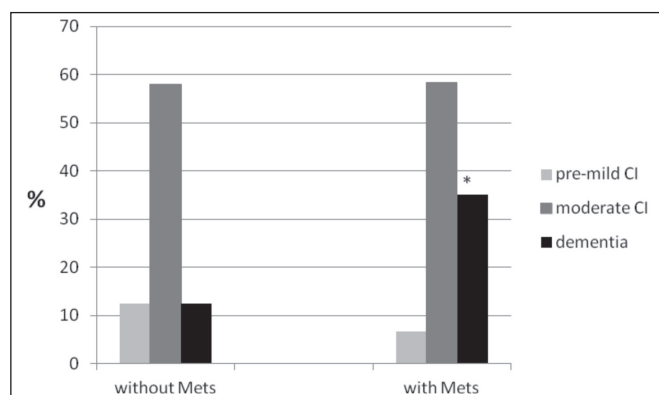


Fig.2. Incidence of different items of HAM-D scale in patients with and without Mts. (*- $p < 0,05$).

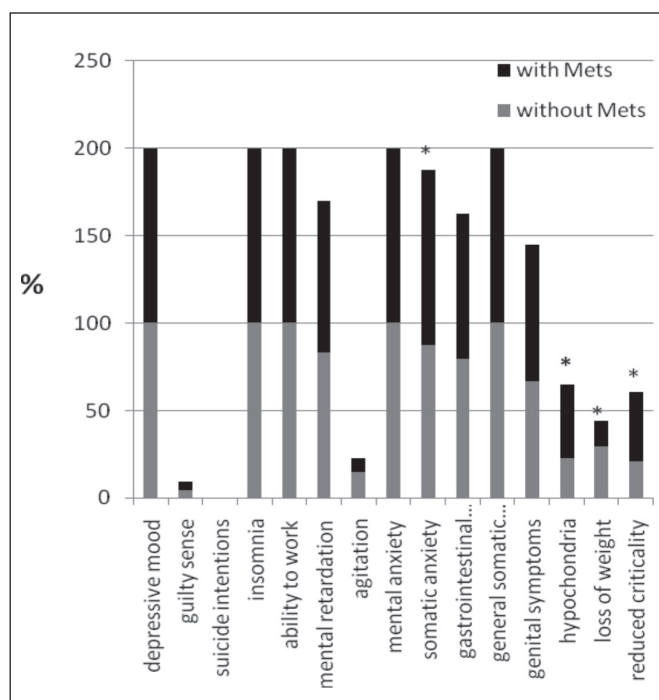


Fig.3. Incidence of cognitive impairment of varying severity according to MMSE in patients with DD depending on the presence of Mts. (*- $p < 0,05$).

negative correlation was found between the total score on the Hamilton scale and the total MMSE score ($r = -0,56$, $p < 0,05$) only in the group of patients with Mts.

Our study adds to the mounting evidence that links depression and Mts. In previous studies it has also been found that the severity of depression is positively associated with the metabolic outcomes in outpatients and also the use of anti-depressant medications [20]. At the same time, multiple studies have shown poorer outcomes in depressive illnesses in patients with concomitant Mts or obesity [21,22]. The high co-occurrence of depressive symptoms and Mts is highly indicative of a pathophysiological overlap between the two conditions. While the conclusive evidence and mechanism are yet to be elucidated, the proposed hypotheses include elevation in cortisol secretion due to increased activity of HPA axis, neuro-inflammatory processes involving interleukin-6 and C-reactive protein, increased oxidative stress, autonomic dysregulation in form of increased sympathetic and decreased parasympathetic system responses, and insulin resistance [23].

Our data are consistent with results of many recent studies, that have reported a relationship between metabolic syndrome and cognitive function. It was found that Mts negatively impacts cognitive performance and brain structure [24]. Mts was associated with accelerated cognitive and functional decline in a population-based sample of very old men [25]. Depression is associated with diverse phenomenon in brain such as neuroinflammation, synaptic dysfunction, and cognitive deficit. Recent studies reported that depression occurs by various metabolic changes, leading to metabolic syndrome. The modulation of sirtuin activity has been highlighted as a promising approach to reduce neurodegenerative processes. Sirtuins (SIRT) are NAD⁺-dependent class III histone deacetylases, known to regulate diverse biological mechanism such as longevity, genomic stability, and inflammation. Considering sirtuin's neuroprotective effects including anti-inflammatory effect, regulation of neurotransmitter production, and reduction of synaptic dysfunction, SIRT could be a crucial target to ameliorate depressive pathology by metabolic alterations [26].

In the group of patients with Mts the presence of possible relationship between individual parameters of Mts and severity of DD was studied. Of all Mts components a reliable positive correlation was found only between high triglyceride levels of blood and the total Hamilton scale score ($r_s = 0.27$) (tabl. I). Our finding is consistent with the data of the recent previous studies suggesting that an adverse lipid profile, but not other components of metabolic syndrome, may delay recovery from depression. According to results of Virtanen M et al., [27] low HDL cholesterol and high triglyceride levels are associated with lower likelihood of long-term symptom resolution in depression. In other studies central obesity (waist circumference) was found to be positively associated with the severity of depressive symptoms [13, 28]. Depression is known to be associated with increasing odds of developing hyperglycemia and hypertriglyceridemia, which may be attributed to the biological process of depression or the associated changes in the diet and physical activity [29].

Table I. Correlation coefficient (rs) between parameters of Mets and total HAM-D scale

Parameters of Mets	r _s	p value
Hypertension (systolic blood pressure)	0,14	NS
abdominal obesity (BMI)	-0,13	NS
high fasting glucose level $\geq 5,6$ mmol/l	0,12	NS
hypertriglyceridemia $\geq 1,7$ mmol/l	0,27	p<0,05
HDL cholesterol <1.0 mmol/l for men and <1.3 mmol/l for women	0,18	NS

NS - non significant

CONCLUSIONS

1. Patients with metabolic syndrome had a greater severity of DD compared with patients without Mets. Some specific features of DD in patients with MetS were revealed: a group of patients with Mets had a significantly increased incidence of somatic anxiety, hypochondria, and reduced criticality compared to patients without Mets according to Hamilton scale.

2. The severity of DD (total Hamilton scale score) was negatively correlated with CI severity (according to total MMSE score). Of all components of the MetS, only elevated levels of triglycerides of blood was significantly associated with the severity of DD in our main group of patients.

Thus, it can be suggested that individuals of all age groups with depressive disorder should be screened for Mets risk factors. There should be a multi-disciplinary management of these individuals with psychoeducation and motivation for lifestyle improvements and use of lower risk medications or medications to reduce the weight or metabolic abnormalities.

Our study had a number of limitations. Our sample size was small and thus results may not be generalized to general population. Longitudinal studies are required to study these areas and also the impact of metabolic parameters in patients suffering from depression.

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Alberti K.G.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009, 120, 1640-1645.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010, 56(14), 1113-1132.
- Park E., Choi S.J., Lee H.Y. The prevalence of metabolic syndrome and related risk factors based on the KNHANES V 2010. *J Agric Med Community Health* 2013,38,1-13.
- Farooqui T., Farooqui A.A. Metabolic syndrome and neurological disorders. Willey Blackwell, 2013, 553p.
- Andersen G., Maes M. Schizophrenia: Linking prenatal infection to hypoNMDAR, immune inflammation, demyelination, susceptibility genes, IDO, neuroprogression and treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 2013, 42, 5-19.
- Gurka M.J., Vishnu A., Okereke O.I. et al. Depressive symptoms are associated with worsened severity of the metabolic syndrome in African American women independent of lifestyle factors: A consideration of mechanistic links from the Jackson heart study. *Psychoneuroendocrinology* 2016, 68, 82-90.
- Ra J.S., Kim H.S. Sex-based Association between Depression and Metabolic Syndrome in Korean Middle-aged and Older Adults. *Osong Public Health Res Perspect.* 2017, 8(2), 130-137.
- Butnorienė J., Bunevicius A., Norkus A. et al. Depression but not anxiety is associated with metabolic syndrome in primary care based community sample. *Psychoneuroendocrinology* 2014,40, 269-76.
- Kim E.Y., Kim S.H., Ha K. et al. Depression trajectories and the association with metabolic adversities among the middle-aged adults. *J Affect Disord* 2015, 188,14-21.
- Marazziti D., Rutigliano G., Baroni S., Landi P., Dell'Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr.* 2014, 19, 293-304.
- Akbaraly T.N., Kivimäki M., Brunner E.J. et al. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: Results from the Whitehall II study. *Diabetes Care.* 2009, 32, 499-504.
- Pulkki-Råback L., Elovainio M., Kivimäki M. et al. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: A prospective cohort study. *Health Psychol.* 2009,28,108-16.
- Agarwal A., Agarwal M., Garg K. et al. Metabolic syndrome and central obesity in depression: A cross-sectional study. *Indian J Psychiatry.* 2016,58(3), 281-286.
- Hamer M., Bates C.J., Mishra G.D. Depression, physical function, and risk of mortality: National Diet and Nutrition Survey in adults older than 65 years. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011,19(1),72-78.
- Sims M., Redmond N., Khodneva Y. et al. Depressive symptoms are associated with incident coronary heart disease or revascularization among blacks but not among whites in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke study. *Ann Epidemiol.* 2015, 25, 426-32.
- Chang T, Lung F, Yen Y. Depressive symptoms, cognitive impairment, and metabolic syndrome in community-dwelling elderly in Southern Taiwan. *Psychogeriatrics* 2015, 15, 109-115.
- Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental state examination: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. *J. Psychiatr. Res.* 1975, 12, 189-198.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1960, 23, 56-62.
- Luppino F.S., Bouvy P.F., Giltay E.J., Penninx B.W., Zitman F.G. The metabolic syndrome and related characteristics in major depression: Inpatients and outpatients compared: Metabolic differences across treatment settings. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014, 36, 509-15.
- Marazziti D., Rutigliano G., Baroni S., Landi P., Dell'Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr.* 2014,19, 293-304.

22. García-Toro M., Vicens-Pons E., Gili M. et al. Obesity, metabolic syndrome and Mediterranean diet: Impact on depression outcome. *J Affect Disord.* 2016, 194, 105–8.
23. Vancampfort D., Correll C.U., Wampers M. et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med.* 2014, 44, 2017–28.
24. Yates K. F., Sweat V., Yau P.L. et al. Impact of Metabolic Syndrome on Cognition and Brain: A Selected Review of the Literature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32(9), 2060–2067.
25. Viscogliosi G., Donfrancesco C., Palmieri L., Giampaoli S. The metabolic syndrome and 10-year cognitive and functional decline in very old men. A population-based study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2017, 70, 62–66.
26. Song J., Kim J. Role of Sirtuins in Linking Metabolic Syndrome with Depression. *Front Cell Neurosci.* 2016, 10, 86. doi: 10.3389/fncel.2016.00086
27. Virtanen M., Ferrie J.E., Akbaraly T. et al. Metabolic Syndrome and Symptom Resolution in Depression: A 5-Year Follow-Up of Older Adults. *J Clin Psychiatry.* 2017, 78(1), e1–e7. doi: 10.4088/JCP.15m10399.
28. Grover S., Nebhinani N., Chakrabarti S., Avasthi A., Kulhara P. Metabolic syndrome in drug-naïve patients with depressive disorders. *Indian J Psychol Med.* 2013, 35, 167–73.
29. Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F. et al. Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67, 220–9.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Kopchak Oksana

Private Higher Education Establishment
 “Kyiv Medical University”, Department of Neurology, Psychiatry,
 9, Lva Tolstogo street,
 Kyiv-01004, Ukrain
 e-mail: onevkopchak@gmail.com

Received: 15.10.2017

Accepted: 22.08.2017

THE USE OF INJECTION-CORROSIVE METHOD IN THE STUDY OF EXTRAORGANIC BLOODSTREAM OF HUMAN INTACT STOMACH

WYKORZYSTANIE METODY INIEKCYJNO-KOROZYJNEJ W BADANIACH PRZEPŁYWU KRWI W LUDZKICH ŻOŁĄDKACH EX VIVO

Hryn V.H., Svintsytska N.L., Piliuhin A.V., Ustenko R.L., Katsenko A.L.

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE «UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY», POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Functional and morphological state of the organs and tissues mainly depends on the adequate blood supply and lymph movement, function of which is integrated by the nervous system. A crucial link in the morphogenesis of the gastric lesions is the intensity of vascularization, as well as the fact that in its venous part the gastric bloodstream is almost entirely included into the portal vein system. Knowledge of the anatomy of the normal human stomach conditions is of indispensable practical value, since they are required for the proper interpretation of the pathological changes occurred in it.

The aim: To obtain the spatial visual information about the angioarchitecture of the extraorganic bloodstream of human intact stomach deep in the gastric wall.

Materials and methods: 10 post-autopsy adult total stomach specimens of patients, died for the reasons not associated with manifested gastrointestinal diseases have been analyzed. The specimens were extracted during the dissection together with portions of lesser and greater omentum, and segment of aorta with celiac trunk. To neutralize the acidic contents of the stomach, its cavity was washed by 4% sodium bicarbonate solution with subsequent wash in warm running water. The vascular injection method with subsequent corrosion of soft tissues was used in investigation of gastric bloodstream.

Results and Conclusions: On the basis of the investigations the advantages of the countercurrent-crossing method of injection of extraorganic vessels to fill the bloodstream of human stomach have been discussed. Positive results of the suggested technique for morphological study of blood vessels have been noted. The three-dimensional spatial organization of the extraorganic bloodstream of the intact stomach can be studied on the basis of the injection-corrosive casts. Thus, the use of the suggested method enables to obtain the fine three-dimensional reproduction of extraorganic bloodstream of the human stomach. The obtained high-quality casts, in turn, are used for the subsequent morphological studies of the intact stomach.

KEY WORDS: stomach, bloodstream, injection-corrosive method.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 742-744

INTRODUCTION

The paper has been written within the research scientific work, carried out at the Department of Human Anatomy of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", entitled "Age-related aspects of the structural organization of the organs of the human immune system, glands of gastrointestinal and urogenital system in normal condition and pathology"; State registration number 0116U004192.

Both late and recent investigations made in the field of morphology of macro- and microcirculatory systems are still relevant to date [1, 2, 3, 4]. Nowadays, despite the development and implementation of the novel operational approaches and surgical techniques the study of extraorganic blood vessels is of significant importance [5, 6, 7, 8]. Notwithstanding the advanced techniques that provide with more detailed analysis of the structure of the vascular bed of the internal organs, the classical time-honored methods of investigations are not to be neglected. Therefore, despite the huge amount of scientific publications devoted to the issues of angioarchitecture of the vascular bed of human

intact stomach [9], some aspects remain to be specified. Eventually, experimental morphological studies on this subject have not been fully elucidated.

THE AIM

The aim of the paper was to obtain the spatial visual information about the angioarchitecture of the extraorganic bloodstream of human intact stomach deep in the gastric wall.

MATERIALS AND METHODS

10 post-autopsy adult total stomach specimens of patients, died for the reasons not associated with manifested gastrointestinal diseases, have been analyzed. The specimens were extracted during the dissection together with parts of lesser and greater omentum and segment of aorta with celiac trunk. The obtained specimens were used for vascular injection with self-curing plastic material of the "Protacryl-M" type with subsequent corrosion in acid [10].

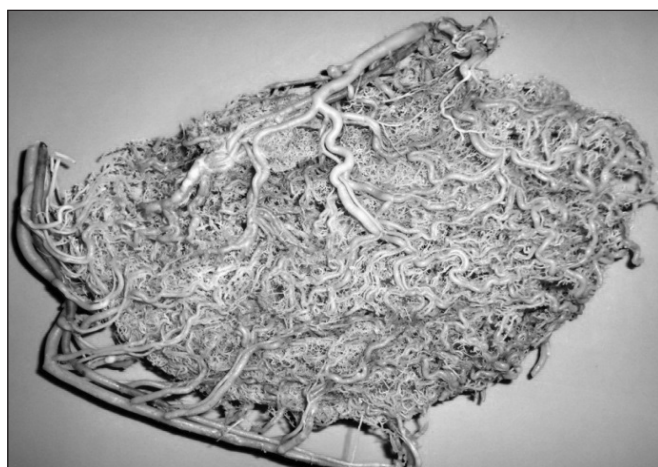


Fig. 1. The bloodstream of the anterior wall of human intact stomach (male, 54 years old). Exterior view. Polychrome vascular injection with "Protacryl-M" plastic material with subsequent corrosion in acid.

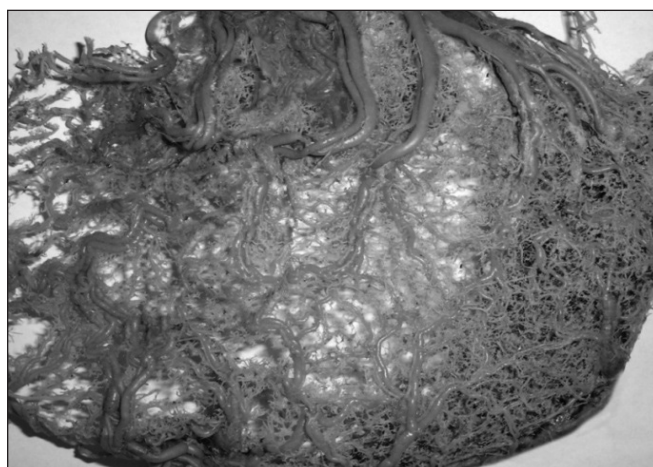


Fig. 2. The bloodstream of the anterior wall of human intact stomach (male, 53 years old). Exterior view. One-way intravenous injection with "Protacryl-M" plastic material (stomach filled with air) with subsequent corrosion in acid.

RESULTS

Fast-hardening dental material of the "Protacryl-M" type, including the liquid-monomer and powder-polymer was used for the manufacturing of injection-corrosive casts of gastric bloodstream. The mixture of polymer and monomer gives semi-liquid syrup, which viscosity and rate of polymerization depends on the quantitative ratio of its components. We used polymer and monomer in the 1:2 ratio to make the casts. Once the gastric vascular injection was finished the specimen was placed into lukewarm water for 24 hours for plastic mass polymerization. The cast was subsequently embedded into 20% sulfuric acid solution for complete destruction of organic tissues. Next day the soft tissues were removed from the specimen by scattering water jet. Then the cast was embedded into newly made sulfuric acid solution with subsequent similar washing out process. Within 5-10 days the corrosive cast of the gastric bloodstream was obtained [4, 10].

DISCUSSION

To describe the injection of extraorganic bloodstream of stomach, it is necessary to mention the common anatomical facts about the sources of blood supply and ways of blood outflow. According to numerous manuals and monographs the gastric bloodstream together with the liver, spleen and pancreas is in the intermediate position between the source of the celiac trunk and confluent of the portal vein. In addition, the blood pool can be filled with blood in the cardiac and pyloric parts from the side of the esophagus and duodenum arteries. The homonymous arteries and veins, accompanying each other, lie on the lesser and greater curvatures of stomach, forming a closed (circular) coronal arcs.

It is noteworthy, that hydrodynamically, the architecture of the circular anastomosis is very effective, since it can optimally provide gastric bloodstream with blood filling under the necessary pressure due to several counter-current blood streams. Eventually, it becomes the cause of much trouble hampering the full-fledged injection, as in each individual case it can be difficult

to foresee the options of blood anastomoses with adjacent areas, where the injection substance will leak, forming the extravasates. We hypothesize, that this fact can be the reason for the absence of adequate images of the bloodstream of human stomach.

Considering the circular structure of the primary links of the gastric bloodstream during the injection, we chose the cross-counter mode, based on the cannulation of two arteries and veins, selected in each individual case in such a way that they were cross-opposite to each other on the greater and lesser curvature of the stomach. For example, one of the options could be the right gastroepiploic artery and left gastric artery (Fig. 1). All the other opposite homonymous vessels were ligated with subsequent suturing of blood vessels in the area of the lesser omentum, gastrocolic ligament and short vessels of the fundus of the stomach [3, 11, 12, 13]. But even in this the most optimal, in our opinion, method it was not always possible to avoid extravasates with different extensiveness, leading to the incomplete filling of bloodstream. It was especially clearly evident in the mucous membrane.

The second feature was in the significant variability of gastric bloodstream configuration depending on its functional condition. In this regard two extreme states of the stomach had to be considered: stomach flattened antero-posteriorly (a condition similar to the empty or "hungry" stomach) and filled ("full") stomach. Simulation of the latter state was achieved by simple filling it with air right after the injection, but before the polymerization of self-hardening plastic (Fig. 2). To do this the plug with the appropriate diameter was introduced into the pyloric part in advance, and the cannula was inserted into the remainder of the esophagus and blocked after inflation. The subsequent polymerization of the plastic led to the creation of the vascular framework, preventing the collapse of its walls during the corrosion process.

The third difficulty in studying of the whole gastric bloodstream is associated with rapid and inevitable posthumous lysis of epithelial structures (superficial epithelium and gastric glands) of the mucous membrane under the influence, as we hypothesized earlier, of the acidity of gastric juice, which

inevitably leads to the damage of the microvessels, located in close proximity to the covering epithelium. Anticipating this, we tried to prevent this phenomenon by prior gastric lavage using the sodium bicarbonate solution to neutralize the acidity of stomach contents. However, our attempts to obtain the expected result failed. Apparently, the post-mortem deleterious effect of gastric juice occurs due to both the increased hydrogen ion concentration in it, and proteolytic enzymes.

CONCLUSIONS

The injection-corrosive method, used in our investigations, enables to obtain the fine high-quality three dimensional reproduction of the extraorganic bloodstream of the human stomach, suitable for the subsequent stereomorphological studies. The suggested method is very convenient for the study of the vascular bed, since the obtained casts contribute to the morphometric analysis of individual vascular links of the superficial bloodstream of the human intact stomach. In this way, the researcher is provided with the whole view of the three-dimensional spatial interposition of the elements of the vascular bed: anastomoses, microvessels, the diameter of which corresponds to the diameter of the molecule of "Protacryl-M" plastic material. The injection-corrosive method allows tracking the vascular branching, angles of their bifurcation and length of vessels.

REFERENCES

1. Hryn V.H. Viktorystannya prystroyu dlya vivotovlennya standartizovanih za tovschinoyu plastinchastih epoksidnih shlifiv v morfologichnih doslidzhenniyah. Aktualni problemi suchasnoyi meditsini: Visnik Ukrayinskoyi medichnoyi stomatologichnoyi akademiyi, 2015, vip. 4(52), T.15, 224 – 226.
2. Hryn V.H., Belokon S. A., Vitko Yu. N., Tkachenko P. I. i dr. Optimizatsiya issledovaniya strukturnykh elementov biologicheskikh tkaney na gistotopograficheskikh shlifakh. Molodoy Uchonyi. Kazan, 2014, No. 15 (74) Chast I, 134 – 137.
3. Svintsitska N.L. inventors; Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy". Sposib doslidzhennya krovonosnogo rusla shlunka lyudini. Ukrainian patent UA 45755. 2009 Nov 25. Int. Cl. A 61 V 1/00, G 09 V 23/00. Ukrainian.
4. Svintsitska N.L., Sherstyuk O.O. inventors; Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy". Sposib doslidzhennya gemomikrotsirkulyatornogo rusla shlunka lyudini. Ukrainian patent UA 45757. 2009 Nov 25. Int. Cl. A 61 V 1/00, G 01 N 1/00. Ukrainian.
5. Hryn V.H. Diferentsiyniy pidhid do viboru varianta operatsiyi pri perforativnih virazkah shlunku ta dpk. Materiali Vseukrayinskoyi naukovo-praktichnoyi konferentsiyi «Medichna nauka – 2008». Poltava, 2008, tom 8, vip. 4 (24) (Chastina 2), 61.
6. Hryn V.H. Integrativna otsinka chastoti rezektsiyi shlunku pri likuvanni virazkovoyi hvorobi shlunku ta dpk, uskladnenoyu perforatsieyu. Naukovo-praktichna konferentsiya likariv-interniv, magistriv ta klinichnih ordinativ «Aktualni pitannya klinichnoyi meditsini»: tezi dopovidey. Poltava, 2008, 19 – 20.
7. Hryn V.H., Tronevskiy V.M., Prihidko R.A. Variant viboru hirurgichnogo likuvannya virazkovoyi hvorobi shlunku ta dvanadtsyatipaloyi kishki, uskladnenoyi krovotecheyu. Materiali Vseukrayinskoyi naukovo-praktichnoyi konferentsiyi «Medichna nauka – 2008», Poltava, 2008, tom 8, vip. 4 (24) (Chastina 2), 70.
8. Ryabushko M.M. Zapalennya shlunkovoyi stinki – gostra mediko-sotsialna problema. Visnik problem biologiyi i meditsini, 2013, vip.4, T. 2 (105), 28 – 32.
9. Svintsitskaya N.L., Sherstyuk O.A., Deynega T.F. i dr. Klassicheskie i sovremennyye predstavleniya o krovosnabzhenii intaktnogo zheludka cheloveka. Aktualni problemi suchasnoyi meditsini: Visnik Ukrayinskoyi medichnoyi stomatologichnoyi akademiyi, 2009, T.9, vip.4, 256 – 261.
10. Sherstyuk O.A., Svintsitskaya N.L., Tarasenko Ya.A. i dr. Izuchenie trehmernoy organizatsii parenhimatoznykh i poliyhorganov cheloveka pri pomoschi inyeksionno-korroziynnogo metoda. Svit meditsini ta biologiyi, 2012, No. 2, 205–209.
11. Svintsitska N.L., Sherstyuk O.O., Soldatov O.K. Perevagi protitokovo-perehreshchenogo metodu inyektuvannya sudin dlya napovneniya krovonosnogo rusla shlunka lyudini. Problemi ekologiyi ta meditsini, 2012, T. 17, No. 1-2 (dodatok 1), 38 – 39.
12. Sherstyuk O.A., Svintsitskaya N.L., Tsvetkova Ya.A. Zakonomernosti i osobennostiroeniya, a takzhe raspredeleniya zveney gemomikrotsirkulyatornogo rusla v stenke zheludka cheloveka v norme. Visnik problem biologiyi i meditsini, 2011, vip.2, T.3 (86), 197 – 199.
13. Kostilenko YU.P., Boyko I.V., Starchenko I.I., Prilutskiy A.K. Metod izgotovleniya gistologicheskikh preparatov, ravnotsennykh polutonkim srezat' bol'shoy obzornoy poverkhnosti dlya mnogotselevykh morfologicheskikh issledovaniy. Morfologiya, 2007, T. 132 (6), 77-82.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Volodymyr Hryn

Department of Human Anatomy,
Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Ukrainian Medical Stomatological Academy",
23 Shevchenko Str., Poltava, Ukraine, 36011
tel.: +380(66)8126497 or +380(96)7290632
e-mail: vogrin034@gmail.com

Received: 2.06.2017

Accepted: 28.08.2017

ANHEDONIA AT EXPERIMENTAL MODELS OF CHRONIC STRESS AND ITS CORRECTION

ANHEDONIA W MODELACH EKSPERYMENTALNYCH PRZEWLEKŁEGO STRESU I PRÓBY JEJ POPRAWY

Ruslan V. Lutsenko, Antonina H. Sydorenko, Viktor M. Bobyriov

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Different types of chronic stress lead to neurotic and depressive disorders. Key symptoms of these disorders are anhedonia and correction of which will indicate the efficacy of proposed therapy.

The aim of the paper is to investigate the influence of amide 2-hydroxy-N-naftalen-1-il-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indole-3-iliden) and ethyl ether 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indole-3-iliden)-acetamin]-butyric acid on anhedonia after the experimental neurosis and chronic moderate stress in rats.

Materials and methods: It was studied the influence of therapeutic and preventive administration of substances 18 and E-38 in the dosage of 12mg/kg during chronic mild stress "conflict of afferent activation" during 30 days and depression-like behavior chronic mild stress that modeled 8 weeks.

Results of investigation: Experimental neurosis caused decrease of number of comings to drinking-bowl, decrease of total number of drank sucrose and decrease of the percent of drank water with sugar in comparison with intact animals. Analogical but more significant changes were noticed during depression-like behavior. The use of amide 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid based on neurosis counters effectively the development of anhedonia. Substance 18 increased the number of comings to drinking-bowl with sucrose and increased the amount of the number of drank water with sucrose in comparison with control pathology without correction. The substance possibly assists in use of solution with sucrose among water and does not compromise reference-preparation such as diazepam. The administration of ethyl ether of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid at chronic mild stress possibly increased the number of comings to the drinking-bowl and increased the number of drank sucrose in comparison with control pathology and it was more effective than imipramine and countered anhedonia.

Conclusions: It was indicated that during 30 day experimental neurosis and 8 week depression-like behavior cause the development of anhedonia. Therapeutic use of amide 2-hydroxy-N-naftalen-1-il-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indole-3-iliden) and ethyl ether 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indole-3-iliden)-acetamin]-butyric acid corrected effectively anhedonia after experimental neurosis and chronic mild stress in rats.

KEY WORDS: derivatives of 2-oxoindolin, anhedonia, experimental neurosis, depression-like behavior.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 745-750

INTRODUCTION

Anhedonia is a loss to get pleasure from the life and interest in different spheres of life. Risk factors of anhedonia are depression-like behaviors, and schizophrenia in relatives, influence of stress situations, hard cerebrocranial traumas, long-lasting somatic diseases, which were not treated on time and other factors. Anhedonia can be as one complex or as one of symptoms that indicates the development of psychotic pathology, for example, social anhedonia is risk factor for schizophrenia [1, 2].

There are four types of anhedonia such as social one (absent wish to communicate with relatives, to improve financial status), physical anhedonia (loss of positive conception of stimuli), sexual one (incomplete satisfaction during sex) and intellectual one (absence of desire to develop that is accompanied by pessimistic thoughts). There are such concepts as total anhedonia (all spectrum of positive emotions is increased) partial anhedonia [3].

Anhedonia is the main symptom for many mental diseases such as schizophrenia, depersonalization, depressive disorders, Parkinson's disease [4, 5]. At depressive disorders anhedonia is characterized by brief positive emotions and

patients did not get pleasure from them. The main symptoms of depression for elderly people are anhedonia and bad mood. Anxiety is accompanied by sexual anhedonia [6, 7].

So, chronic stress causes anhedonia formation, which is one of the main symptoms of neurotic and depressive disorders, correction of which will indicate the efficacy of proposed therapy.

During previous investigations among new derivatives of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid there were established the most active substances. Anxiolytic action is definitive for amide 2-hydroxy-N-naftalen-1-il-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indole-3-iliden) (substance 18) [8]. Ethyl ether 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indole-3-iliden)-acetamin]-butyric acid (substance E-38) defined expressed antidepressive action [9].

THE AIM

The aim of the paper is to investigate the influence of amide 2-hydroxy-N-naftalen-1-il-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indole-3-iliden) and ethyl ether 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indole-3-iliden)-acetamin]-butyric acid on anhedonia after the experimental neurosis and chronic mild stress in rats.

MATERIALS AND METHODS

Experiments were done on mature rats of Wistar with body weight 180-230 g. Animals were taken on usual nutritional, water and during 12-hour light regimen. All investigations were done according to the Law of Ukraine «About animal's protection from heavy-handed treatment» (№3446 – IV 21.02.06), rules of European Convention about protection of vertebral animals that were used during experimental investigations and with other scientific aim [10]. Rats were used with active type of reacting in experiments. So, 2 series of experiments of 4 groups were formed, each of them contained 8 rats. Experimental investigations were done in spring.

Amide 2-hydroxy-N-naftalen-1-il-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden) substance 18 was used for the experiment. And ethyl ether 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden)-acetamin]-butyric acid (substance E-38) was also used. Substances which are investigated were suspended *ex tempore* in physiological solution, emulsifier «Tvin-80» (LAUROPAN, Italy) was used and it was administered in the dosage of 12 mg/kg intraorally before 1 hour to the start of stressors influence and each 3 hours during all period of neurotization.

Chronic neurosis was modeled by «conflict of afferent activation», that had such action: light from electric lamp 300 W, sound activator 60 dB and electrical current of threshold through floor [11]. Neurotic disorders were indicated during 30 days, thus way rats were done stress actions during 120 хв. without breaks every day.

Chronic mild stress during 8 weeks was used for modeling depression-like behavior in rats. Stress influence was done daily, with use of typical stressors, that change: the change of cycle day/night (in the afternoon is darkly, in the night is lightly); deprivation (disposal from water or food during 24 hours); decline of cage on 45° degrees during the day; light in dark period of the day (light is twenty-four hours); sounds of invaders were during 8 hours; empty cage with water of 0,3-0,5 sm during 24 hours [12, 13].

Amide 2-hydroxy-N-naftalen-1-il-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden) (substance 18) was used for neurosis correction. Ethyl ether 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden)-acetamin]-butyric acid (substance E-38) was administered based on chronic mild stress. Substances that are investigated were suspended *ex tempore* in physiological solution and emulsifier «Tvin-80» (LAUROPAN, Italy) was used and it was administered intraorally in the dosage of 12 mg/kg before 1 hour to the start of stressors influence and each 3 days during 4 weeks during experimental neurosis and 8 weeks during chronic mild stress. Drugs forms of preparations of imipramine («Egis Pharmaceuticals PLC», Hungary) in the dosage of 25 mg/kg, diazepam 2 mg/kg («Tarchomin Pharmaceutical Works S.A.», Poland) were used to get homogenous suspension for intravenous use and substances were previously suspended using «Tvin-80» (LAUROPAN, Italy).

Scoring of received results was done based on programmes Microsoft Statistika 6.0 3 with the use of t Student criterion.

RESULTS AND DISCUSSION

One of key indices that display the development of neuroticism in animals, and also the efficacy of proposed correction is the test evaluation of sucrose intake. It was indicated that neurosis caused decrease of number of comings to drinking-bowl in 1,9 times ($p < 0,001$) and decrease of total number of drank sucrose in 2,2 times in comparison with intact animals ($p < 0,001$) (table I). It has been seen possible decrease of the percent of drank water with sugar in comparison with control group (picture 1).

After 4 weeks of neurosis of diazepam administration increased the number of comings to drinking-bowl in 1,4 ($p < 0,02$), it also possible increased the number of drank sucrose and the percentage of used sugar to general number of liquid in comparison with experimental pathology (table I, picture 1).

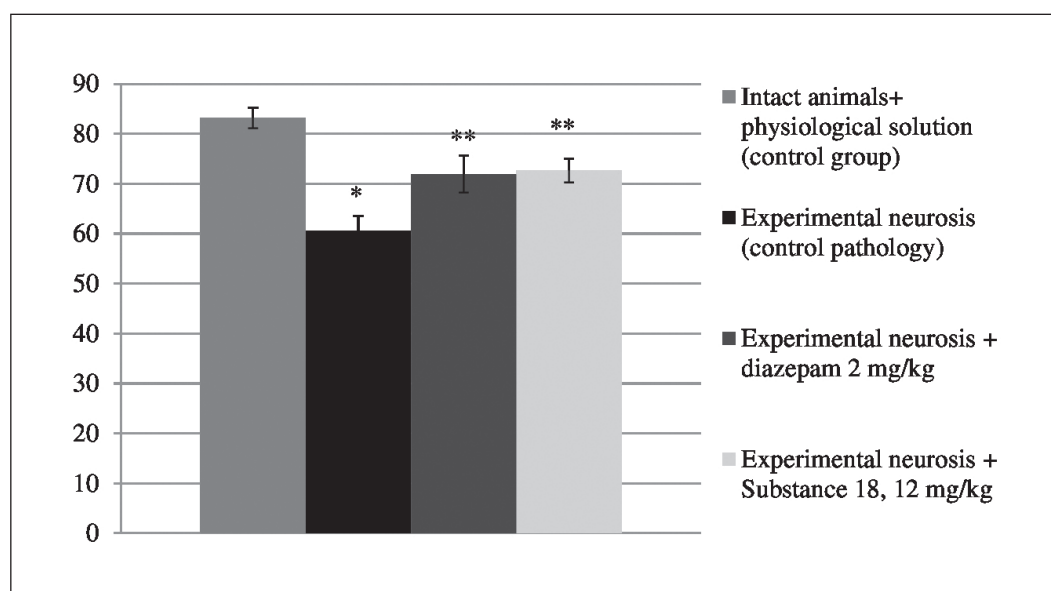
Preventive and therapeutic intake of amide of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid of substance 18 after 4 weeks of neurosis modeling counters anhedonia that developed in rats. The influence of substance was characterized by increase of comings to drinking-bowl with sucrose in 1,4 ($p < 0,02$) and increase of number of drank sucrose in 1,3 ($p < 0,02$) in comparison with control pathology without correction (table 1). During this period substance possibly assists in sucrose solution intake among water (picture 1).

So, experimental neurosis was accompanied by the development of typical emotional and behavioral disorders (decrease of quantitative and qualitative indices of sucrose intake). Preventive and therapeutic use of amide of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid corrected effectively the development of indicated disorders and did not compromise diazepam.

Next series of experiments modeled depression-like behavior that caused chronic moderate stress. In 8 weeks after this pathology it was observed decrease of the number of comings to drinking-bowl in 3,8 ($p < 0,001$) and decrease of the number of drank sucrose in 4,3 times in comparison with intact animals ($p < 0,001$) (table II). So, the percent of sucrose intake among general number of liquid decreased in 1,6 times in comparison with control group of rats ($p < 0,001$) (picture 2).

At the end of 8 week of chronic moderate stress modeling reference-preparation imipramine did not change the number of comings to drinking-bowl, the number of drank sucrose per one coming, the general number of drank sucrose and the correlation of used sucrose solution to general number of drank liquid in comparison with control pathology (table II and picture 2).

Preventive and therapeutic intake of ethyl ether of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid of substance E-38 during chronic mild stress increased the number of comings to drinking-bowl in 2,4 times in comparison with indices of control pathology ($p < 0,001$) and in 1,7 times in comparison with imipramine ($p < 0,001$) (table II). Based on this substance the number of drank sucrose increased in 1,9 according to analogical index at chronic mild stress ($p < 0,01$) and in 1,5 times in comparison with administration of refer-



1. * - $p < 0,05$ in comparison with intact ones (control group);

2. ** - $p < 0,05$ in comparison with experimental neurosis (control pathology).

Picture 1. The influence of amide 2-hydroxy-N-naftalen-1-il-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden) on the test of sucrose intake during experimental neurosis (percent).

Table I. The influence of 2-hydroxy-N-naftalen-1-il-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden) amide on the test of sucrose's intake during experimental neurosis ($M \pm m$)

Groups of animals	Amount of comings to drinking-bowl	Average number of sucrose's intake per 1 coming, g.	Total number of sucrose's intake, g.
Intact + physiological solution and emulsifier «Tvin-80» (control group)	7,13±0,52	1,21±0,15	8,13±0,61
Experimental neurosis (control pathology)	3,75±0,36 <0,001	0,95±0,061 -	3,73±0,25 <0,001
Diazepam, 2 mg/kg + neurosis	5,38±0,42 <0,02	1,02±0,068 -	5,07±0,36 <0,01
Substance 18, 12 mg/kg + neurosis	5,13±0,35 <0,02	0,97±0,66 -	4,91±0,33 <0,02

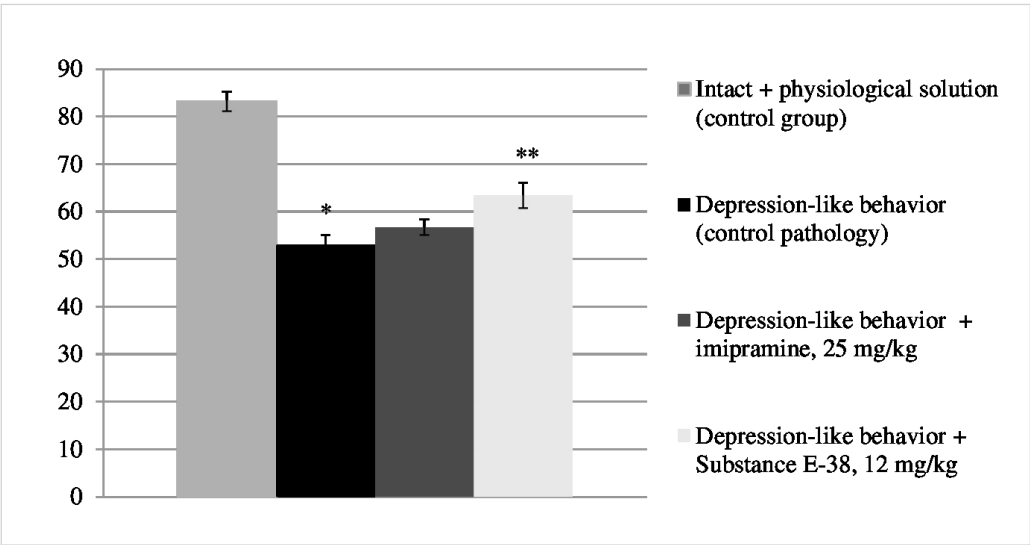
Table II. The influence of ethylic ether 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden)-acetamin]-butyric acid on the test on sucrose's intake during depression-like behavior ($M \pm m$)

Groups of animals	Amount of comings to drinking-bowl	Average number of sucrose's intake per 1 coming, g.	Total number of sucrose's intake, g.
Intact + physiological solution and emulsifier «Tvin-80» (control group)	7,13±0,52	1,21±0,15	8,13±0,61
Depression-like behavior (control pathology)	1,88±0,23*	1,16±0,22	1,91±0,25*
Imipramine, 25 mg/kg + depression-like behavior	2,50±0,27	1,01±0,11	2,37±0,27
Substance E-38, 12 mg/kg + depression-like behavior	4,38±0,26**.#	0,82±0,08	3,56±0,37**.#

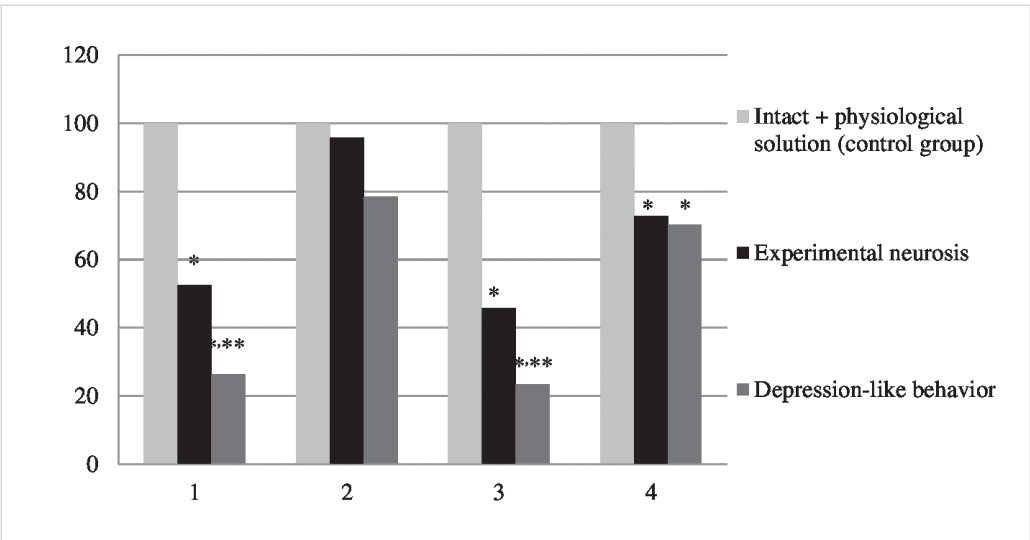
Notes:

1. * - $p < 0,05$ in comparison with intact (control group);

2. ** - $p < 0,05$ in comparison with depression-like behavior (control pathology).



1. * - $p < 0,05$ in comparison with intact (control group);
2. ** - $p < 0,05$ in comparison with depression-like behavior (control pathology).
Picture 2. The influence of ethyl ether 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden)-acetamin]-butyric acid (substance E-38) on the test of sucrose intake during depression-like behavior (percent).



1. Number of comings to drinking-bowl;
2. Average number of drank sucrose for 1 coming;
3. General number of drank sucrose;
4. Predominance of sucrose intake;
5. * - $p < 0,05$ in comparison with intact (control group);
6. ** - $p < 0,05$ in comparison with experimental neurosis.
Picture 3. Comparison of anhedonia during chronic stress (% to control group).

ence-preparation ($p < 0,05$). It has been indicated possible predominance of sucrose intake (picture 2).
Depressive condition that was associated with the development of typical emotional and behavioral disorders for anhedonia: decrease of quantative and qualitative indices of sucrose intake. Preventive and therapeutic intake of ethyl ether of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid corrected effectively the development of indicated disorders. Substance E-38 did not compromise imipramine and supported indices of

experimental animals of control group, and in the test of predominance of sucrose intake increased reference-preparation. Analogical antianhedonic properties manifested other antidepressants [14, 15, 16].
Comparing the development of anhedonia it should be indicated that during depression-like behavior it was more expressed than during experimental neurosis. During chronic mild stress in rats the number of comings to drinking-bowl was less in 2,0 times in

comparison with neurotic disorders ($p < 0.001$). Also depression-like behavior was accompanied by possible decrease percents of sucrose intake in comparison with neurosis (picture 3).

It is known that anhedonia during chronic emotional and painful syndrome and chronic stress was accompanied by decreased level of corticosterone in blood. During chronic emotional and painful stress increase of corticosterone in hypocamp and neocortex was indicated, but such increase was not observed during chronic depression-like behavior [17]. It can indicate common mechanisms of anhedonia during experimental neurosis and depression-like behavior. But during depression this symptom is more expressed and it indicates not neurally mediated disorders and other neurally mediated disorders of hormonal systems.

Also inhibition of dopamine D_1 - and D_2 -receptors causes anhedonia and increase of sensitivity of postsynaptic dopamine receptors and antidepressants use such as imipramine restores such disorders [18]. It should be indicated that stress influence causes desensitization of inhibitive serotonin $5HT_{1A}$ -receptors in dorsal nucleus of raphe and increases serotonin output (5-HT). But agonists of postsynaptic $5-HT_{1A}$ -receptors counter the development of anhedonia and correct intake of sugar solution [19]. That's why anhedonia was caused by 5-HT-receptors.

Based on depression-like behavior taste changes are manifested individually and can depend on concrete situation. But, positive influence on sucrose intake and predominance of sucrose should be considered as the basis of substances efficacy during the treatment of anxious and depressive disorders. Analysis of anhedonia and its correction detect mechanisms of positive action of the substance that are caused by agonistic influence on $5-HT_{1A}$ -receptors and decrease of 5-HT release and activity of serotonin neurons that are proved by results of received investigations [8, 9].

CONCLUSION

So, 30 day experimental neurosis and 8 week chronic mild stress (depression-like behavior) cause the development of anhedonia. Therapeutic and preventive use of amide 2-hydroxy-N-naftalen-1-il-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden) and ethyl ether 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-iliden)-acetamin]-butyric acid corrected effectively the development of anhedonia after experimental neurosis and chronic mild stress in rats.

In further experiments it should be planned to investigate monoaminergic mechanisms of positive action of derivatives of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid during chronic stress in rats.

The paper is the part of scientific topic of the Department of Experimental and Clinical Pharmacology with Clinical Immunology and Allergology of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" of Poltava "Search for means of derivatives of 2-oxoindolin, 3-oxypyridine and other biologically active substances for pharmacological correction of adaptive processes

during homeostasis disorders of different etiology» (№ of state registration is 0111U004879, term of implementation is 2011-2015. Research adviser is Doctor of Medical Sciences, Prof. V.M. Bobyriov).

REFERENCES

1. Roux P., Vistoli D., Christophe A., Passerieux C., Brunet-Gouet E. ERP evidence of a stroop-like effect in emotional speech related to social anhedonia. *Journal of Psychophysiology* 2014; 28 (1): 11–21.
2. Ritsner M. Anhedonia : a comprehensive handbook. Volume I, Conceptual issues and neurobiological advances. New York: Springer; 2014; 352 p.
3. Ritsner. M.S. Anhedonia of patients with schizophrenia and schizoaffective disorder is attributed to personality-related factors rather than to state-dependent clinical symptoms. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses* 2016; 9(4): 187–197.
4. Fedorova N.V., Nikitina A.V. Depressiya, apatiya i anhedoniya pri bolezni Parkinsona: mekhanizmy razvitiya nemotornykh proyavleniy i podchody k korrekzii. *Nervnye bolezni* 2012; 3: 31–36.
5. Kellera J., Youngb Ch.B., Kellea E., Prater K., Levitin D.J., Menon V. Trait anhedonia is associated with reduced reactivity and connectivity of mesolimbic and paralimbic reward pathways. *Journal of psychiatric research* 2013; 47 (10): 1319–1328.
6. Vrieze E., Demyttenaere K., Bruffaerts R., Hermans D., Pizzagalli D.A., Sienaert P., Hompes T., Boer P., Schmidt M., Claes S. Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *Journal of Affective Disorders* 2014; 155: 35–41.
7. Dichter G.S. Anhedonia in Unipolar Major Depressive Disorder: A Review. *The Open Psychiatry Journal* 2010; 4: 1–9.
8. Luzenko R.V., Sidorenko A.G., Bobir'ov V.M. Vpliv pochidnich 2-oksoindolin-3- glioksilovoi kisloti na efekti malich doz L-3,4-dioksifenilalaninu. *Problemi ekologii ta medizini* 2013; 17(1-2): 70–77.
9. Luzenko R.V. Pochidni 2-oksoindolin-3-glioksilovoi kisloti pri rezerpinoviy modeli depresii. *Visnik Vinniz'kogo derzhavnogo medichnogo universitetu* 2011; 1: 123–125.
10. Dobrelly N.V., Boyzova L.V., Danova I.V. Pravova baza dlya provedennya etichnoi ekspertizi doklinichnich doslidzhen' likars'kich zasobiv z vikoristannyam laboratornich tvarin. *Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya* 2015; 2(43): 95–100.
11. Vedyayev F.P. Modeli i mekhanizmy neyrogennoho stressa. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti* 1977; 27(2): 325–327.
12. Gronli J., Murison R., Bjorvatn B., Sorensen E., Portas C.M., Ursin R. Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats. *Behavioural Brain Research* 2004; 150 (№1-2): 139–147.
13. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 2005; 52 (4): 90–110.
14. Vinogradova E.P., Nemez V.V., Zhukov D.A. Aktivnaya strategiya povedeniya kak faktor riska depressivnopodobnykh narusheniy posle chronicheskogo umerennogo stressa. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2013; 63(5): 589–596.
15. Kulikov A.V., Kulikov V.A. Ethostudio – novyy instrument dlya tochnogo i ob'ektivnogo fenotipirovaniya priznakov v genetike povedeniya. *VestnikVOGiS* 2009; 13(3): 543–553.
16. Sarkisova K.Yu., Folomkina A.A. Vliyanie selektivnogo ingibitora obratnogo zachvata serotoninu fluoksetina na simptomy depressivnopodobnogo povedeniya u krysi linii wag/rij. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I. P. Pavlova* 2010; 1: 98–108.

17. Grigor'eva A.I., Natochina Yu.V., Sepiashvili R.I., Gabibova A.G., Ivanova V.T., Savizkogo A.P. Nauchnye trudy V S'ezda fiziologov SNG, V S'ezda biochimikov Rossii, Konferenzii ADFLIM. ? Acta Naturae / Spezvypusk Tom 1; oktyabr' 4-8; Sochi-Dagomys, Rossiya; 2016.
18. Papp M., Gruca P., Lasoń-Tyburkiewicz M., Adham N., Kiss B., Gyertyán I. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol.* 2014; 25(5-6): 567–574.
19. Nishi K., Kanemaru K., Hasegawa S., Watanabe A., Diksic M. Both acute and chronic buspirone treatments have different effects on regional 5-HT synthesis in Flinders Sensitive Line rats (a rat model of depression) than in control rats. *Neurochemistry International* 2009; 54(3-4): 205–214.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Antonina Sydorenko

Shevchenko street 24/37, apartment 14,

36000 Poltava, Ukraine

tel. +38(066)1958590,

e-mail: sidorenko.med@gmail.com

Received: 05.06.2017

Accepted: 02.09.2017

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: THE RESULTS OF VIDEOLAPAROSCOPIC FUNDOPLICATION AT FIVE YEARS AFTER SURGERY

CHOROBA REFLUKSOWA PRZEŁYKU: WYNIKI Z 5-LETNIEJ OBSERWACJI PO ZABIEGU FUNDOPLIKACJI WIDEOLAPAROSKOPOWEJ

Andriy R. Stasyshyn

DEPARTMENT OF SURGERY AND ENDOSCOPY

FACULTY OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: GERD reduces social activity and significantly affects the quality of life (QOL) of patients and the risk of complications (cancer of the esophagus, esophageal-gastric bleeding, strictures, perforation) is one of the most pressing problems of medicine of XXI century.

The aim of the research is to evaluate the results of videolaparoscopic fundoplication at five years after surgery in patients with gastroesophageal reflux disease.

Material and methods: We studied results of videolaparoscopic antireflux surgery (VLAS) during 2009-2016 years in Department of Surgery and Endoscopy Faculty of postgraduate medical education Lviv National Medical University. We have gathered the group of 195 patients who underwent VLAS.

Results: Among the complications of GERD, Barrett's esophagus was diagnosed in 9 (19.6 %), peptic ulcer of the esophagus in 10 (21.7 %), peptic stricture of the esophagus in 4 (8.7 %), esophageal-gastric bleeding in 23 (50.0 %) patients, including Malory-Weiss syndrome in 18, erosive ulcerous bleeding in 5 people.

In 176 (90.2 %) patients completed Nissen fundoplication, in 14 (7.2 %) - Toupe, 5 (2.6 %) - Dor fundoplication. We use standart surgical techniques. The mean operative time was $95 \pm 25,2$ minutes. In 2 patients after surgery capnothorax on left side had occurred and treated. The mean hospital stay was $3 \pm 2,4$ days. There were no serious complications in the time of surgery and after it, as well as no conversions or repeated antireflux surgeries at five years after surgery.

Conclusion: Videolaparoscopic antireflux surgery for GERD is an equally effective alternative to medical therapy and should be offered to appropriately selected patients by skilled surgeons.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease, hiatal hernia, videolaparoscopic antireflux surgery

Wiad Lek 2017, 71, 4, 751-753

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease was defined according to the Montreal consensus as "a condition which develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications." Symptoms were considered "troublesome" if they adversely affected an individual's well being. From a surgical perspective, GERD is the failure of the antireflux barrier, allowing abnormal reflux of gastric contents into the esophagus. It is a mechanical disorder, which is caused by a defective lower esophageal sphincter (LES), a gastric emptying disorder, or failed esophageal peristalsis. These abnormalities result in a spectrum of disease ranging from symptoms only, such as "heartburn", to esophageal tissue damage with or without subsequent complications including malignancy or airway disease. While the exact nature of the antireflux barrier is incompletely understood, the current view is that the LES, the diaphragmatic crura, and the phrenoesophageal ligament are key components [1,2].

International consensus concluded that GERD is primarily a clinical diagnosis, and carefully collected complaints of the patient to identify symptoms associated with gas-

troesophageal reflux is a major key to the diagnosis GERD. Instrumental methods among which there is still no one that could be considered as "gold standard", with only secondary importance, including the identification, assessment of severity of esophagitis, presence of hiatal hernia (HH), detection of intestinal metaplasia of the epithelium of the esophagus, risk assessment of complications of the disease and the indications for surgical treatment [3,4].

GERD is one of the most common diseases, covers at least 40 % of the adult population, reduces social activity and significantly affects the quality of life (QOL) of patients. This pathology because of its extraordinary prevalence of negative impact on QOL and the risk of complications (cancer of the esophagus, esophageal-gastric bleeding, strictures, perforation) is one of the most pressing problems of medicine of XXI century [1,7].

THE AIM

The aim of the research is to evaluate the results of videolaparoscopic fundoplication at five years after surgery in patients with gastroesophageal reflux disease.

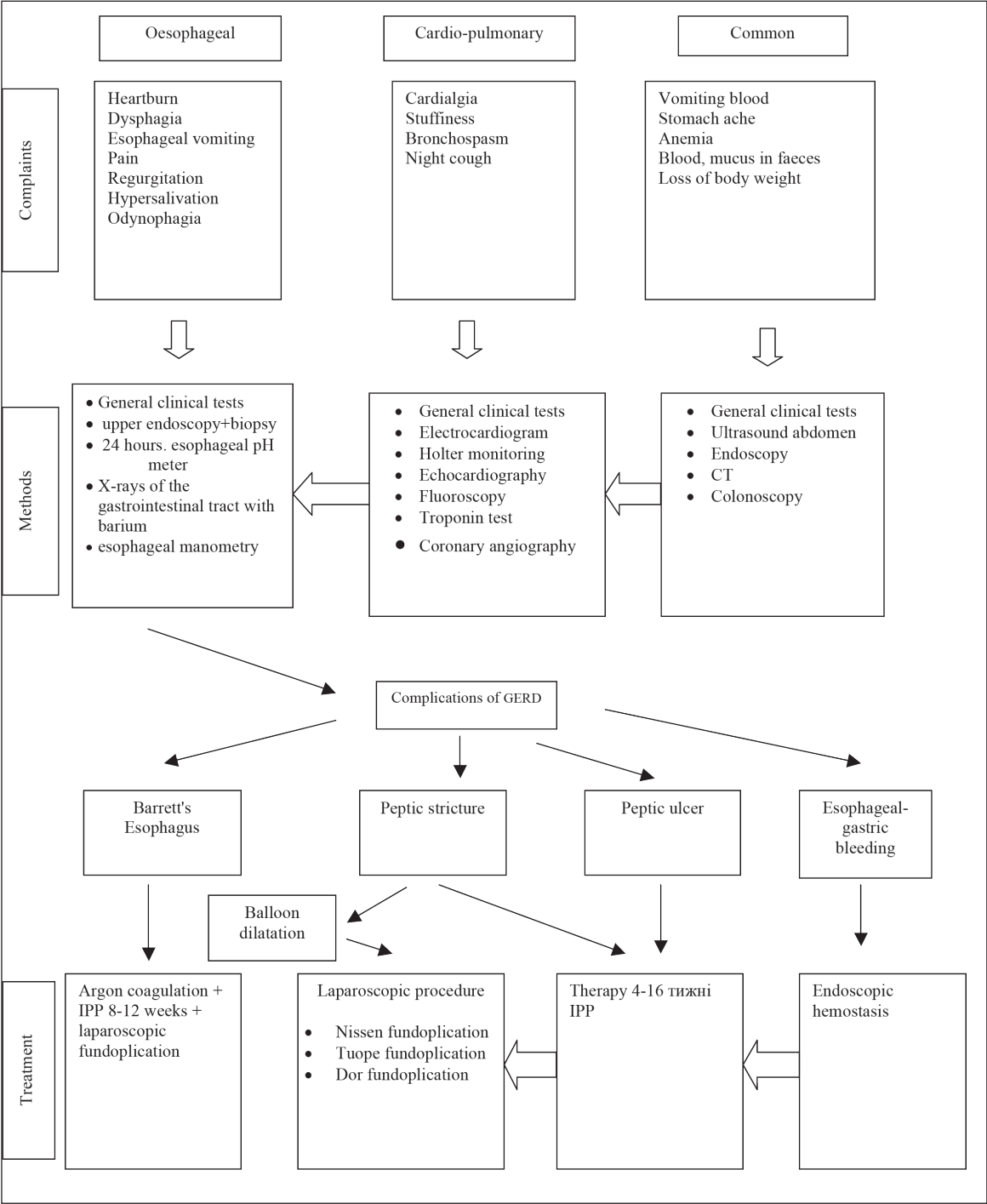


Fig. 1. Diagnostic and therapeutic algorithm of complicated GERD

MATERIALS AND METHODS

We studied results of videolaparoscopic antireflux surgery (VLAS) during 2009-2016 years in Department of Surgery and Endoscopy Faculty of postgraduate medical education Lviv National Medical University. We have gathered the group of 195 patients who underwent VLAS. There were 104 men and 91 women. Patients ranged in age from 28 to 70 years (average - $46 \pm 3,2$ years). The patients were studied by means of a symptom questionnaire, endoscopy, 24-hour esophageal pH monitoring and a barium swallow. To de-

scribe the changes in the esophagus while having reflux esophagitis Los Angeles classification has been used [5]. Intestinal metaplasia of the epithelium in the lower third of the esophagus was performed using videoendoscopy, chromoscopy and biopsy. For the survey Likertbased scale was used [6] with the introduction to it except typical GERD complaints and night atypical symptoms (dyspnea, cardialgia, bronchospasm) and standardized survey using the scale of DeMeester [3] at 6, 12, 24 and 36 months after surgery. The calculation of quality of life index was carried

out by Gastro Intestinal Quality of Life Index. The used methods are modeling, clinical, analytical and comparative, standardization, questionnaires, tools.

RESULTS AND DISCUSSION

Typical GERD complaints were found in 164 (84.1 %) patients. Endoscopic positive GERD variant was found in 183 patients (93.8 %). Among all examined reflux esophagitis degree A was found 3.8 % in patients, grade B in 78.7 %, grade C in 11.5 %, degree D in 6.0 % according to Los Angeles-based classification [5]. Among the complications of GERD, Barrett's esophagus was diagnosed in 9 (19.6 %), peptic ulcer of the esophagus in 10 (21.7 %), peptic stricture of the esophagus in 4 (8.7 %), esophageal-gastric bleeding in 23 (50.0 %) patients, including Malory-Weiss syndrome in 18, erosive ulcerous bleeding in 5 people. Hiatal hernia was diagnosed in 171 (87.7 %) patients (sliding in 157 (91.8 %), paraesophageal in 2 (1.2 %), mixed in 12 (7.0 %) cases). All patients had received medical therapy with proton pump inhibitors preoperatively.

195 patients were operated laparoscopically. In 176 (90.2 %) patients completed Nissen fundoplication, in 14 (7.2 %) - Toupet, 5 (2.6 %) - Dor fundoplication. We use standart surgical techniques. The mean operative time was $95 \pm 25,2$ minutes. In 2 patients after surgery capnothorax on left side had occurred and treated. The mean hospital stay was $3 \pm 2,4$ days. There were no serious complications in the time of surgery and after it, as well as no conversions or repeated antireflux surgeries at five years after surgery.

Among the patients operated for GERD associated with large and giant hiatal hernia, the relapse of disease was observed in 1 (0,98 %) patients at 12 months after Nissen fundoplication and 2 (1,96 %) case at 3 years after Toupet procedure. Mild dysphagia was observed in 9 (8,82 %) patients at 3 months after Nissen fundoplication. During follow up of one year dysphagia have not appeared in both group. At five years, 95% of the patients were free of significant reflux symptoms (97% after Nissen, 95% after Toupet). The GIQLI scores at five years were significantly better than the preoperative scores of the patients under medical therapy with proton pump inhibitors.

Evaluated the effectiveness of clinical application of diagnostic and therapeutic algorithm in complicated gastroesophageal reflux disease in 46 patients.

7 patients with verified Barrett's esophagus were held argon coagulation and applications for 8-12 weeks before surgery and PPI, 2 - after. Results of treatment of patients were assessed by questionnaire in 6 and 12 and 36 months after surgery. Instrumental diagnostic method in accordance with an algorithm for diagnosis has been taken into account and determined QOL index of patients. All patients with Barrett's esophagus had epithelial regeneration in 3 months after the operation and there were no cases of adenocarcinoma in 36 months. In 12 months after surgery recurrence of GERD has not been observed in any case. QOL index increased compared with preoperative index, $77 \pm 3,2$ $98 \pm 1,2$.

21 patients with acute bleeding from the upper gastrointestinal tract were performed combined hemostasis (injection + argon coagulation) in combination with infusional hemostatic, antiulcer therapy. 2 patients with Malory-Weiss syndrome with recurrent bleeding were successfully applied probe Blackmore. After 2-4 months the surgery has been done.

All patients with peptic ulcer of the esophagus were treated with proton pump inhibitors (PPIs) and prokinetic ans in 4-16 weeks after conservative treatment laparoscopic antireflux surgery was done. 4 patients with peptic stricture of the esophagus were performed balloon dilatation and conservative treatment during 12 weeks, after which patients were operated.

CONCLUSION

Videolaparoscopic antireflux surgery for GERD is an equally effective alternative to medical therapy and should be offered to appropriately selected patients by skilled surgeons.

REFERENCES

1. Stefanidis D., Hope W.W., Kohn G.P. et al. The guidelines for surgical treatment of GERD. *Surgical endoscopy* 2010; Vol. 24, № 11 pp. 789–797
2. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F., et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1383–1391, 1391 e1381–1385
3. DeMeester TR, Johnson LS, Joseph GJ et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184:459–470
4. DeVault K.R., Castell D.O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol* 1999; pp. 1434–1442
5. Lundell L, Dent J, Bennett J, et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:172–80
6. Guyatt G., Townsend M., Berman I et al. A comparison of Likert and visual analogue scales for measuring change in function. *J. Chron. Dis* 1987; Vol. 40 pp. 1129–1233
7. Sharma P, McQuaid K, Dent J, Fennerty M.B., Sampliner R, Spechler S, Cameron A, Corley D, Falk G, Goldblum J, Hunter J, Jankowski J, Lundell L, Reid B, Shaheen N.J., Sonnenberg A, Wang K, Weinstein W (2004) A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 127:310–330

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Andriy Stasyshyn

2/1 Kravchuka Str., 79010 Lviv

UKRAINE

tel. +380637208429

e-mail: astasyshyn@i.ua

Received: 29.05.2017

Accepted: 15.08.2017

THE RELATIONSHIP BETWEEN COLONIZATION RESISTANCE OF THE ORAL CAVITY AND INDIVIDUAL-TYOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PERSONALITY: DENTAL ASPECTS

ZWIĄZEK POMIĘDZY OPORNOŚCIĄ KOLONIZACYJNĄ MIKROORGANIZMÓW JAMY USTNEJ A INDYWIDUALNĄ TYPOLOGICZNĄ CHARAKTERYSTYKĄ OSOBOWOŚCI – ASPEKTY DENTYSTYCZNE

Tetiana A. Petrushanko, Viktoriia V. Chereda, Galina A. Loban'

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The present article deals with the role of the oral mucosa colonization resistance in the implementation of the influence of individual-typological characteristics of the individual susceptibility to caries and inflammatory periodontal diseases.

The aim: to study the role of colonization resistance of the oral mucosa in the implementation of the influence of individual-typological characteristics of the individual susceptibility to caries and inflammatory periodontal diseases.

Materials and methods: The studies were conducted on 182 medical students 19-29 years old. All the examinees had a screening assessment of the oral mucosa colonization resistance by our own method, which received a patent UA 51373.

Conclusion: It is shown that psychophysiological features of healthy individuals and patients with dental caries and gingivitis determine the level of resistance to caries and periodontal inflammatory diseases, deviation of personality profile towards high neuroticism is a risk factor for caries and gingivitis. It is reported that the highest resistance to caries and inflammatory periodontal disease had emotionally stable introverts, inflammatory periodontal disease are more common in emotionally unstable introverts. The authors found that oral colonization resistance is a predictor of the risk of caries and inflammatory periodontal diseases. Reducing of the oral cavity colonization resistance most commonly diagnosed in emotionally unstable introverts, that correlated with their low resistance to inflammatory periodontal diseases.

KEY WORDS: colonization resistance, oral mucosa, individual-typological characteristics, caries, periodontal diseases.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 754-757

INTRODUCTION

Preservation of public health and an increase of its level remains an urgent problem worldwide. Despite considerable specialization in medicine, that contributed to intensive development of its individual areas, a search for new solutions to this complex and multifaceted problem is ongoing now [1,2,3]. Active research on the fundamentals of dentistry involving biomedical sciences is essential in terms of mounting understanding of the importance of fundamental science in medicine [1].

According to WHO, the problems of caries and periodontal diseases remain unresolved by modern medicine, but their topicality is determined by the high demand of the population for effective treatment of these diseases. Accumulated experience in recent decades shows that the leading role in the occurrence of dental caries and periodontal inflammatory diseases belongs to microbial and immune shifts occurring in the mouth, on the background of genetic predisposition [4,5,6].

Oral cavity represents an ecological system, inhabited by various microorganisms that are combined into a biofilm.

Resident microflora as an integral part of this microecosystem, together with the oral mucosa performs barrier-protective function and ensures its colonization resistance. Colonization resistance is one of the mechanisms of local immunity that depends on a combination of factors that prevent the adhesion and growth of bacteria on the mucous membranes. A role in this belongs to the resident microflora, which is an antagonist of bacteria, optional for the same ecological niche, and the epithelial cells of the oral cavity. The antagonistic effect of the normal microflora is carried through a large adhesive and colonizing ability of resident species of microbes, as well as the production of specific substances - bacteriocins and antibiotics that inhibit the growth of pathogenic microorganisms [7,8].

Understanding of the causes of pathological processes is closely linked to obligatory consideration of the role of the body in causing the disease. The same factor may be pathogenic to one organism and not cause pathological changes in the other. The causative agent does not just act on the body but there is their peculiar interaction. In the occurrence of the disease the properties of the factor and the whole organism are important. It is believed that

Table I. Personality characteristics of individuals with different dental status (% detection)

Personal characteristics	Control	Caries	Gingivitis
Extroverts	40,9	54,4»	47,4
Introverts	59,1	45,6»	52,6
Emotionally stable	72,7	43,7»	29,8»*
Emotionally unstable	27,3	56,3»	70,2»*

» - the probability of detecting the frequency difference in the personal characteristics of groups of persons with caries, gingivitis and control groups by χ -square, $p < 0,05$, * - the probability of detecting the frequency difference in the personal characteristics of the groups of people with gingivitis and caries by χ -square $p < 0,05$.

the cause of the disease is necessarily connected with the peculiarities of the human body, it is internal to it, and any external factor can be pathogenic if it is capable of inducing a pathological reaction in this organism [9].

The intensity of changes in the activities of various organs and systems depends on individual-typological characteristics of the person and his/her temperament. That's why a special attention is paid to personal predisposition of the formation of psychosomatic disorders.

A great number of works are devoted to the study of individual typological characteristics of the patients with dental pathology [1,10,11]. But the role of colonization resistance of oral personal predisposition to the development of caries and inflammatory periodontal disease has not been studied yet.

THE AIM

To study the role of colonization resistance of the oral mucosa in the implementation of the influence of individual-typological characteristics of the individual susceptibility to caries and inflammatory periodontal diseases.

MATERIALS AND METHODS

The studies were conducted on 182 medical students aged 19-29 years, of which the control group consisted of 22 people (11 men, 11 women) who had no lesions of hard tissue of teeth and periodontal disease. The groups that were studied were formed on the basis of dental status: 1 - 103 people (53 men, 50 women) with the defeat of hard tissues of teeth with caries and periodontal intact; 2 - 57 patients (29 men, 28 women) who were diagnosed with chronic catarrhal gingivitis.

A conventional dental examination was conducted with determining DMF index, hygiene index of Grenn-Vermilion (OHI-S), PMA in the modification of S.Parma, Muhlemann index, Muhlemann-Saxer index (PBI), interdental HI (HYG), comprehensive periodontal index (CPI) [12].

All the examinees had a screening assessment of colonization resistance of the oral mucosa by our own methods, which received a patent UA 51373 [13]. Colonization resistance index (CRI) 1 point characterizes a high level of colonization resistance of the oral mucosa. CRI 0 point indicates the oppression of the barrier of colonization resistance and lowering antagonistic properties of the normal microflora.

CRI 2 points indicates overvoltage barera colonization, a quantitative increase in microorganisms, which may include not only symbiotic but also pathogenic ones [7,8].

Psychological testing included determination extraversion - introversion and neuroticism level using Eysenck questionnaire [14]. Interpretations of L.A.Ulyanova's interpretation the indicator of extra-introvertiveness within 1-13 points indicates introvertiveness, 14-24 points - ekstravertivness. The level of neuroticism up to 12 points is characterized as low, such individuals are emotionally stable. Emotionally unstable individuals have the level of neuroticism more than 12 points [14].

Statistical analysis of the results was performed using SPSS 17.0 software and Microsoft Excel 2003. The overall sample was analyzed by parametric methods after preliminary check for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. The differences between the studied parameters were evaluated by Student test. Identified frequency in individual groups were compared by χ -square to determine the reliability of their differences.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of clinical examination of patients DMF index in patients with caries was $5,74 \pm 0,26$, in people suffering from catarrhal gingivitis - $5,79 \pm 0,35$. In patients with chronic catarrhal gingivitis PMA was $26,5\% \pm 0,92$, and gingival bleeding indices of Muhlemann that Muhlemann-Saxer (PBI) - $1,39 \pm 0,05$ and $0,87 \pm 0,03$ respectively.

Test results using Eysenck's questionnaire made it possible to identify individuals who were referred to extraverts, introverts, emotionally stable and emotionally unstable individuals. Frequency of psychophysiological characteristics of patients with different dental status are shown in table I.

Extra introvertiveness is a fairly stable personality characteristic. According to our data the frequency of the incidence trait in the patients with gingivitis is not significantly different from the control group. In patients suffering from caries the frequency characteristics of extro- introvertiveness differed from the control group and were characterized by slight predominance of extroverts. Although we could not identify significant differences of average indicator of extro- introvertiveness in the groups, they accounted for the control group $13,6 \pm 0,77$ points, for patients with caries - $13,8 \pm 0,34$ points, for patients with gingivitis - $13,9 \pm 0,68$ points.

Table II. Distribution by individual typological peculiarities of personality among individuals with different dental status (% detection)

Personal characteristics	Control	Caries	Gingivitis
Emotionally unstable extroverts	9,1	28,1»	31,6»
Emotionally stable extroverts	31,8	26,2»	15,8»
Emotionally stable introverts	40,9	17,5»	14,0»
Emotionally unstable introverts	18,2	28,2»	38,6»

» - the probability of detecting the frequency difference in the personal characteristics of groups of persons with caries, gingivitis and control groups by χ -square

Table III. Indicators of screening assessment of colonization resistance SACR in young people

Data	Control	Caries	Gingivitis
frequency	0 points	31,8	56,3»
CRI, %	1 point	68,2	78,9»
	2 points	0,0	32,0»
		11,7»	0,0
			21,1»

» - the probability of the frequency difference detection of gradations CRI in groups of individuals with caries, gingivitis and control groups by χ -square, $p < 0,05$.

H.Eysenck found that introverts have a higher level of activity of the cerebral cortex. Extroverts compensate this lack by activation of additional movements, increased attention to external signals, introducing diversity in any monotonous situation. Introverts and extroverts have different style of intellectual activity [15].

By frequency characteristics of neuroticism study groups differed significantly. If in the control group emotionally stable individuals prevailed by 45,4%. They are characterized by properties such as stability of sthenic emotions and emotional arousal when exposed to various stresses, maintaining an optimistic mood, lack of fear, abashment and depression. In the group of patients with caries emotionally unstable individuals prevailed by 7,8%.

As our research has shown, a high level of neuroticism is a risk factor for the development of inflammatory periodontal diseases. For example, among patients with gingivitis, emotionally labile individuals were by 40,4% more frequent. They were characterized by the predominance of negative emotions, excitement, apathy, exhaustion of the nervous system, resulting from overly severe or prolonged mental stress, not a full restoration of balanced forces. Individuals with severe neuroticism were emotionally unstable and they were characterized by predominantly non willed but emotional regulation. Individuals with a high level of neuroticism were significantly more likely (than the control group and the group of patients with caries) to develop inflammatory periodontal disease. Average values of the level of neuroticism in the control group amounted to $9,95 \pm 0,84$ points, in the group of patients with caries – $12,98 \pm 0,41$ points ($p < 0,05$), in the group of patients suffering from gingivitis – $13,60 \pm 0,48$ points ($p < 0,05$).

Taking into account extro-introvertiveness and level of neuroticism, we distributed all patients by individual typological features of personality. According to Eysenck, emotionally unstable extrovert corresponds to choleric temperament, stable extrovert to sanguine, unstable introvert to melancholic and stable introvert to phlegmatic [15]. According to our data, the ratio of personality types in each of the treatment groups differed significantly (Table II).

The study of the frequency profile of the control group showed a high resistance to caries and periodontal inflammatory diseases of emotionally stable introverts.

Gingivitis most often develops in emotionally unstable introverts (melancholic). In the group of patients with caries, caries resistency was inherent to emotionally stable introverts (phlegmatic). The individuals of choleric, sanguine and melancholic temperament types were equally susceptible to caries.

The causal link between psychophysiological characteristics of an individual and somatic diseases, including dental are mediated, ambiguous and don't fit into a basic scheme. Caries and inflammatory periodontal diseases are multifactorial diseases, the foundation of which supports the development of complex pathological changes in the micro ecology of the oral cavity. Research by domestic and foreign scientists showed that the basis microecological disorders is depression of colonization resistance [16]. In the case of reducing the number of colonization resistance, the range of potential pathogens increases and expands largely determines the risk of development and progression the diseases of the hard tissues of teeth, periodontal and oral mucosa [16].

The analysis of microecological disorders of the oral cavity in young people showed that cytological smears surveyed in terms of colonization resistance (CRI) were different. In the control group incidence of CRI 1 point in cytological smears was 68,2%, whereas CRI 0 points were observed only in 31,8% of individuals and CRI 2 points were not recorded. With the development of caries and gingivitis, an increase in individuals with CRI 0 points and 2 points, and respectively, a decrease of persons with CRI 1 point was observed. In particular, individuals with caries incidence of CRI 0 points and 2 points were 68,0% in patients with gingivitis - 100%. Frequency characteristics of CRI 1 point for these groups was respectively 32,0% and 0%. The obtained results show a decrease in the colonization resistance barrier of the oral mucosa with dental caries and gingivitis (Table III).

The results suggest that patients with dental caries, which are dominated by emotionally unstable introverts and extroverts in 68,0% of the people, here was a reduction of colonization resistance of the oral mucosa. In patients with gingivitis, in which the proportion of emotionally unsta-

ble introverts was the largest, inhibition of colonization resistance level was detected in 100% of all the inspected.

The study of colonization resistance of the oral mucosa in the groups of people that differ in individual-typological characteristics of the individual, has revealed that most low resistance to colonization by pathogens was observed in emotionally unstable introverts (melancholic). Thus, 80,0% of the emotionally unstable introverts had reduced colonization resistance of the oral cavity. Among emotionally unstable extroverts the figure was 71.4%, among emotionally stable extroverts – 72,1%, and among emotionally stable introverts – 68,6%.

The desire to research the causal relationship between somatic and psychic factors in somatic clinical diseases, including dental, and to associate them with the personality of the patient, is called a psychosomatic approach in modern medicine.

Systemic clinical manifestations of dental caries and periodontal inflammatory diseases are associated with tension of regulatory mechanisms. The specific differences in the reactions of the whole organism manifestation of the major dental diseases outline the basic morphological, functional and physiological components of each functional type of constitution [1,17,18]. According to M.I.Klenovskoy [19] emotionally labile introverts (melancholic) are characterized by the predominance of sympathetic nervous system and the high susceptibility to stress factor. These regulatory mechanisms are likely to affect the functional properties of the buccal epithelial cells, local immunity and micro ecology of the oral cavity.

Thus, the prognostic and current assessment of the emergence and development of dental caries and periodontal inflammatory diseases, the formation of risk groups should be carried out taking into account the individual typological characteristics of the organism and the level of colonization resistance of the oral cavity.

CONCLUSIONS

Psychophysiological features of healthy individuals and patients with dental caries and gingivitis determine the level of resistance to caries and periodontal inflammatory diseases. Deviation of personality profile towards high neuroticism is a risk factor for caries and gingivitis. The highest resistance to caries and inflammatory periodontal disease have emotionally stable introverts, inflammatory periodontal disease are more common in emotionally unstable introverts. Oral colonization resistance is a predictor of the risk of caries and inflammatory periodontal diseases. Reducing of colonization resistance of the oral cavity is the most common in emotionally unstable introverts, that correlates with their low resistance to inflammatory periodontal disease.

REFERENCES

1. Bragin AV, Bepalova TV Psychophysiological characteristics of people with different resistance to periodontal diseases. *Institut stomatologii*. 2008;38(2):84-85. Russian.
2. Preeja C, Ambili R, Nisha KJ, Seba A, Archana V. Unveiling the role of stress in periodontal etiopathogenesis: an evidence-based review. *J Investig Clin Dent*. 2013 May; 4 (2): 78-83.
3. Akcali A1, Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL, Buduneli N. Periodontal diseases and stress: a brief review. *J Oral Rehabil*. 2013 Jan; 40 (1): 60-8.
4. Brook I. Microbiology and management of periodontal infections *Gen. Dent*. 2003;51(5):424-428.
5. R.F.Azizov, N.A.Agaeva, T.G.Suleïmanova. Bacteriological factor in the etiology of inflammatory parodontosis. *Georgian Med News*. – 2009.- Sep;(174).-P.13-18.
6. Diaz P.I. Microbial diversity and interactions in subgingival biofilm communities. *Front Oral Biol*. – 2012. – V.15.- P.17-40.
7. Petrushanko TA, Chereda VV, Loban' GA Role of oral cavity colonization resistance in dental caries development. *Stomatologija (Mosk)*.2013; 1: 43-45. Russian.
9. Petrushanko TO, Gavrish NV Connection of dental disease rate among doctors with their psychological status. *Sovremennaja stomatologija*. 2009;1:17-22. Ukrainian.
10. Vered Y1, Soskolne V, Zini A, Livny A, Sgan-Cohen HD. Psychological distress and social support are determinants of changing oral health status among an immigrant population from Ethiopia. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2011 Apr; 39 (2): 145-53.
11. Minneman MA1, Cobb C, Soriano F, Burns S, Schuchman L. Relationships of personality traits and stress to gingival status or soft-tissue oral pathology: an exploratory study. *J Periodontol*. 2012 Apr; 83 (4): 395-400.
12. Dmitrieva LA, Maksimovskij JuM Therapeutic stomatology. Moscow: GJeOTAR-Media; 2006. 284 p. Russian.
13. Chereda VV, Petrushanko TO, Loban' GA Oral mucosa screening assessment colonization resistance method. Patent Ukraine, N 51373; 2010. Ukrainian.
14. Mihajlov BV, Serdjuk AI, Fedoseev VA Psychotherapy in somatic medicine (clinical manual) Kharkiv: Prapor; 2002. 108 p. Russian.
15. Eysenck HJ The Structure of Human Personality (Psychology Revivals) Third edition. Routledge; 2013. 500 p.
16. Loban' GA, Fedorchenko VI Oral cavity Microbiology, Virology and Immunology. Poltava: Verстка; 2003. 123 p. Ukrainian.
17. Umaki TM, Umaki MR, Cobb CM. The psychology of patient compliance: a focused review of the literature. *J Periodontol*. 2012 Apr; 83 (4): 395-400.
18. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Vilela Câmara GC, Cortelli SC, Cortelli JR, Costa JE, Medeiros Lorentz TC. Oral impact on daily performance, personality traits, and compliance in periodontal maintenance therapy. *J Periodontol*. 2011 Aug; 82 (8): 1146-54.
19. Klenovskaja MI, Omel'janovich EV, Omel'janovich OV, Titova LM Tinagers dental health who have different types of higher nervous activity. *Sovremennaja stomatologija*. 2004;4:50-51. Russian.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Mariia Faustova

Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Ukrainian medical stomatological academy",
Shevchenko st.23, 36011 Poltava, Ukraine
tel.: +380666192820
e-mail.: mashafaustova@ukr.net

Received: 10.05.2017

Accepted: 12.08.2017

EARLY ENTERAL NUTRITION AS A PART OF INTENSIVE CARE OF ABDOMINAL SURGICAL PATHOLOGY

WCZESNE ŻYWIENIE JELITOWE W KOMPLEKSIE INTENSYWNEJ TERAPII PATOLOGII CHIRURGICZNEJ JAMY BRZUSZNEJ

Dmytro Shkurupii

HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Patients with abdominal surgical pathology always have gastrointestinal failure. Under such conditions, the enteral administration of nutrients may be started by trophic nutrition; however, starting nutritional mixtures for it have not been clearly defined.

The aim of this study was optimization of energetic and plastic supply of patients with abdominal surgical pathology by studying the efficacy of the clinical nutrition means.

Materials and methods: An observational analytical observational prospective case-control study of clinical nutrition efficacy has been conducted in 112 patients aged 18 to 45, who underwent intensive care after urgent abdominal surgical interventions. The patients were divided into two groups: in the treatment group (n=64), trophic nutrition by a semi-elemental nutritional formula was initiated within 12 hours after completion of surgery, and in the control group (n=48), the conventional clinical nutrition tactics was used. The levels of serum albumin, glycosaminoglycans, alkaline phosphatase and urine diastase activities were assessed; the lengths of patients' stay in the intensive care unit was recorded.

Results and conclusions: The application of early enteral nutrition in the regimen of trophic nutrition with the use of a semi-elemental nutritional formula allowed to improve protein provision (serum albumin level – 38.68 ± 1.55 g/l vs 32.04 ± 1.5 g/l) ($p < 0.05$), to decrease the functional load on the cytoprotective system of the gastrointestinal mucosa (level of glycosaminoglycans 0.11 ± 0.079 g/l vs 0.181 ± 0.113) ($p < 0.05$), to decrease the severity of cholestasis (alkaline phosphatase activity 620.6 ± 6.22 nmol/s/l vs 723 ± 7.2 nmol/s/l) ($p < 0.05$), to achieve relative functional rest of the pancreas (44.5 ± 1.7 g/(h x l) vs 62.6 ± 2.1 g/(h x l)) ($p < 0.05$) and allowed to decrease the length of patients' stay in the intensive care unit (115.9 ± 2.69 hours vs 130.8 ± 3.06 hours) ($p < 0.05$).

KEY WORDS: abdominal surgery, intensive care, clinical nutrition, semi-elemental formulae.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 758-761

INTRODUCTION

Patients in intensive care are in a critical need of macronutrients due to the activation of hypercatabolic reactions. At the same time, limitation or failure of ensuring the physiological intake of energetic and plastic substances lead to initial nutritional deficiency up to 59% in patients, requiring intensive care. Filling it up is ensured by the organization of clinical nutrition enterally and/or parenterally [1].

According to the definition given by The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (2015), gastrointestinal failure (GIF) is intestinal function inhibition below the minimum needed for absorption of macroelements and/or water and electrolytes, requiring intravenous administration of supplements for health and/or growth support. [2]. Therefore, surgical pathology of the abdominal organs always is accompanied by GIF, and at that, the delivery of surgical intervention results in maximum expression of its manifestations [3].

Nevertheless, it is considered that the enteral route of entry of nutrients should be used even in case of minimally functioning intestine, since the enteral nutrition is pore

physiological, stimulates intestinal motility and creates protection for its mucosa. The modern concept of clinical nutrition should consist in early initiation of enteral nutrition, which has been demonstrated in the ESPEN Clinical Guidelines for surgical patients with colorectal, pancreatoduodenal pathology, intestinal obstruction, and cancer [4-7].

In the present of GIF, it would be logical to initiate the enteral nutrition in the regimen of trophic nutrition, which aims not ensuring nutrient intake, but preventing gastrointestinal mucosa atrophy, controlled stimulation of the intestinal motility and the preparation of the intestines for the administration of metabolically significant amounts of nutrient intake. Trophic nutrition is carried out by means of controlled, repeated (predominately, continuous) administration of nutritional formulae in amount of up to 500 ml daily [8].

At the present time, the starting nutritional mixtures have not been clearly defined for trophic nutrition of patients with abdominal surgical pathology. It is known that, in the presence of GIF, cavity digestive enzyme deficiency develops. Concurrently, mechanisms of parietal digestion are

Table I. Structure of clinical entities in examined patients

Clinical entity (code of the International Classification of Diseases, 10 th revision)	Number of persons (n)	Percentage of the total number of patients (%)
Duodenal ulcer (K26)	1	39,3
Acute pancreatitis	12	14,2
Peritonitis (K65)	16	10,7
Paralytic ileus and intestinal obstruction without hernia (K56)	20	17,9
Abdominal traumas (S30), with violation of abdominal wall integrity	20	17,9
Total number	112	100

Table II. Findings of performed laboratory tests in the treatment and control groups

Index	Treatment group (n=64)	Control group (n=48)
Albumin, g/l	38.68±1.55*	32.04±1.5
GAG, g/l	0.11±0.079*	0.181±0.113
Alkaline phosphatase activity, nmol/s/l	620.6±6.22*	723±7.2
Diastase activity, g/(hour x l)	44.5±1.7*	62.6±2.1

Note. * - the difference between the groups is statistically significant ($p < 0.05$).

activated, including those of pino-, phago- and transcytosis of enterocytes, which enables the translocation, including but not limited to proteins of protein nutritional formulae, and thereby, creating supplementary immunization and sensibilization [9].

Therefore, it is the authors' opinion that in patients with abdominal surgical pathology, it is logical to initiate the enteral nutrition with the use of semi-elemental formulae, constituent of which is serum protein hydrolyzed to oligopeptides.

THE AIM

The objective of this study was optimization of energetic and plastic supply of patients with abdominal surgical pathology by studying the efficacy of the clinical nutrition means.

MATERIALS AND METHODS

An observational analytical observational prospective case-control study of clinical nutrition efficacy has been conducted in 112 patients, who underwent treatment at departments of anaesthesiology and in intensive care units in Poltava hospitals. The inclusion criteria were the age of 18 to 45, death risk during the first day of treatment from 50% according the Original Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II [10]; absence of pathological content in the stomach at the beginning of nutrition, delivered urgent surgical intervention for conditions covered by the headings shown in Table I.

The exclusion criterion was the patient's death before the transfer from the intensive care unit.

The patients were divided into two groups:

- In the first, treatment group (n=64), within 12 hours after completion of surgery, partial enteral nutrition by a semi-elemental nutritional formula Peptamen (Nestle, Switzerland) was initiated in the regimen of trophic nutrition by continuous gastric drip administration from 10 ml/h with an increase in volume doubling it every 6 hours (in the absence of signs of intolerance to the diet) bringing the volume up to 20 ml/h;
- In the second, control group (n=48), the tactics of clinical nutrition in the postoperative period was conventional (2-3 days of total parenteral nutrition with transition to partial enteral nutrition with non-specialized foods on the 3-4th day).

For assessment of nutrient supply and the patients' clinical state, the following clinical tests were used [11]:

- 1) The serum albumin level was determined by the uniform test procedure using diagnostic kits from the Agat company (Russia);
- 2) The serum glycosaminoglycan (GAG) level was determined by the orcin method with the use of reagents from the Dia-M company (Russia);
- 3) The serum alkaline phosphatase activity was determined by hydrolysis of p-nitrophenyl phosphate using diagnostic kits from the Filicit Diagnostics LLC (Ukraine);
- 4) The diastase activity in urine was determined by the uniform test procedure using diagnostic kits from the Agat company (Russia).

Moreover, the length of the patient's stay at the department of anaesthesiology and the intensive care unit was recorded.

Statistical processing of the results was performed with

the use of the Microsoft Office Excel 2003 and Statistica 6.0 software package. In this paper, the methods of descriptive statistics, parametric comparison of two groups were used. When describing the results of the study, calculations of the arithmetic mean (M), the non-sampling error (m) were used. The comparison of the two groups was performed using Student t -test. During the statistical data processing, $P=0.95$ was considered as the minimum level of faultless prognosis and $p \leq 0.05$ as the level of error probability, respectively.

RESULTS AND DISCUSSION

The data of performed laboratory tests are shown in Table II.

The determination of the length of the patient's stay in the intensive care unit: in the treatment group, the length of stay in the intensive care unit was 115.9 ± 2.69 hours, while in the control group, this index was 130.8 ± 3.06 hours ($p < 0.05$).

The results shown in Table II demonstrate that in the treatment group, the state of protein supply was better, as evidenced by a significantly high albumin level, relatively to the control group. This protein with a small half-life is considered to be a significant marker of nutrient supply [12].

The application of early enteral nutrition allowed to decrease the functional load on the cytoprotective system of the gastrointestinal mucosa, as evidenced by a significantly lower GAG level, than that in the control group. GAG, also known as mucopolysaccharides, are a heterogeneous group of proteoglycans containing hexosamines. GAG are also synthesized by the superficial-foveolar epithelial cells of the mucous membrane with the participation of galactose. They are characterized by the trophic, protective and reparative function in relation to the gastric mucosa (especially for chondroitin 4- and 6-sulfates). An increase in their levels is evidence of a tension in protective mechanisms of gastrointestinal cytoprotection and a decrease, respectively, should be evidence of the functional rest of the gastrointestinal mucosa [13].

The classic scheme of the management of patients with the use of total parenteral nutrition promotes cholestasis, which is proved by high values of alkaline phosphatase activity in the patients of the control group. The use of early enteral nutrition in the regimen of trophic nutrition significantly decreased alkaline phosphatase activity. These data coincide with findings of other studies [14].

Using early enteral nutrition, one can successfully achieve a relative functional rest of the pancreas: in the treatment group of the patients, the distaste level was significantly lower, than that in the control group. An increase in this enzyme activity is considered to be a classic marker of damage to the pancreas [11]. These results may be associated with a particularity of treatment of the semi-elemental formula ingredients by hydrolysis and its being a part of easily digested medium-chain triglycerides.

The application of early enteral nutrition allowed to reduce the lengths of patients' stay at the department of anaesthesiology and in the intensive care unit. Taking into

account the high cost of using intensive care beds [15], it should be noted that the tactics of early enteral nutrition will have a positive economic impact.

Thus, treatment of patients with abdominal surgical pathology under intensive care conditions should be delivered using modern approaches to the tactics of clinical nutrition organization. The application of early enteral nutrition in the regimen of trophic nutrition on the base of hydrolysed nutrient formulae stimulates the protein anabolism, allows to decrease the functional load on the gastrointestinal mucosa and the digestive glands, and reduces the length of patient's stay in the intensive care unit.

CONCLUSIONS

1. In the organization of clinical nutrition of patients with abdominal surgical pathology under intensive care conditions, the early (within the first 12 hours of the postoperative period) administration of enteral nutrition is recommended, starting with the regimen of trophic nutrition;
2. For the initiation of enteral nutrition, it is recommended to chose semi-elemental formulae as starting ones;
3. The use of a semi-elemental formula allows to activate protein anabolism, to preserve the protective mechanisms of the gastrointestinal mucosa and to create the functional enzymatic rest for the pancreas, decreases the manifestations of cholestasis;
4. This tactics of clinical nutrition reduces the lengths of patients' stay in the intensive care unit.

REFERENCES

1. Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009, 35, 1728 – 1737.
2. Klek S, Forbes A., Gabe S. et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clinical Nutrition* 2016, 35 (6), 1209–1218.
3. Napolitano L. M.: *Gastrointestinal failure*. General Surgery 2009, Springer: London, 305-318.
4. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al.: Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAST) Society recommendations. *Clinical Nutrition* 2012, 31, 786-800.
5. Lassen K., Coolen M.M.E., Slim K. et al.: Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAST) Society recommendations. *Clinical Nutrition* 2012, 31, 817-830.
6. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al.: ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2016, XXX, 1-38.
7. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al.: Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAST) Society recommendations. *Clinical Nutrition* 2016, 35(6), 1209-1218.
8. Lee H.S., Shim H., Jang J.Y., Lee H. Early Feeding Is Feasible after Emergency gastrointestinal Surgery. *Yonsei Med J.* 2014, 1, 55 (2), 395–400.

9. Kholod D., Shkurupii D., Sonnik E. Immune changes in newborn infants with gastrointestinal failure requiring intensive care. *Georgian Med News* 2016, 1 (256-257), 62-66.
10. Desa K., Peric M., Husedzinovic I., Sustic A., et al.: Prognostic performance of the Simplified Acute Physiology Score II in major Croatian hospitals: a prospective multicenter study. *Croat Med J.* 2012, 53(5), 442-449.
11. Burtis C. A. Ashwood E. R., Bruns D. E.: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2013, St. Louis, Missouri: Elsevier, 2412.
12. Gama-Axelsson T., Heimbürger O., Stenvinkel P. Serum Albumin as Predictor of Nutritional Status in Patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012, 7 (9), 1446–1453.
13. Afratis N., Gialeli C., Nikitovic D. Glycosaminoglycans: key players in cancer cell biology and treatment. *FEBS Journal* 2012, 79, 1177–1197.
14. Beath S.V., Kelly D.A. Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis: Prevention and Management. *Clin Liver Dis.* 2016, 20(1), 159-176.
15. Dasta J.F., McLaughlin T.P., Mody S.H., Piech C.T.: Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2005, 33(6), 1266-1271.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**Dmytro Shkurupii**

Department of anesthesiology and intensive care,
Higher State Educational Institution of Ukraine
«Ukrainian Medical Stomatological Academy»,
Shevchenko 23 str., 36011 Poltava, Ukraine
tel.: +380(66)2369670
e-mail: Shkurupiy@list.ru

Received: 15.05.2017**Accepted:** 22.08.2017

FUNCTIONAL CONDITION OF MASSETERS MUSCLES OF PATIENTS WITH CLASS II SUBDIVISION

STAN CZYNNOŚCIOWY MIĘŚNI ŻWACZY U PACJENTÓW Z JEDNOSTRONNĄ KLASĄ II

Vera D. Kuroyedova, Alexandra N. Makarova, Tatyana A. Chicor

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Main functional characteristics of masticator muscles in patients with class II malocclusions is activity dominance of m. temporalis in comparison with m. masseter. We have not found datum about functional status of the masticators in patients with class II subdivision.

The aim: The purpose of our study was to investigate the functional characteristics of m. masseter, m. temporalis in adult patients with class II subdivision malocclusion.

Materials and methods: There have been carried out the surface electromyographic study of m. masseter, m. temporalis in 17 adult patients with class II subdivision. It was realized quantitative analysis of 271 electromyogram, it was determined the average bioelectric activity, index activity, symmetry and torsion index.

Results: It was observed predominance of the bioelectrical activity of m. temporales on m. masseter for all persons with class II subdivision. Bioelectrical activity for m. masseter was bigger on side of distal ratio and for m. temporales on side of neutral ratio. In class II subdivision right, the mandible was deviated to the left side and in class II subdivision left is deviated to the right side. Thus, rotational moment generated during compression of the jaws, causes deviation of the lower jaw to the side, with a neutral molar ratio. During voluntary chewing bioelectrical activity of m. masseter and m. temporalis was higher in the right side.

Conclusion: In accordance with the functional condition of the masticatory muscles of class II subdivision is characterized with functional features of distal occlusion.

KEY WORDS: class II subdivision, electromyographic study of the masticators.

Wiad Lek 2017, 71, 4, ???

INTRODUCTION

In accordance with generally accepted E.H. Angle classification of malocclusions to among the II class anomalies there are two divisions: with protrusion and retrusion of frontal teeth. Every division can be symmetric and unilateral (asymmetric) form, when distal molar ratio is observed only from one side. That was called class II subdivision [1]. Class II subdivision reaches 13% among all others malocclusions [2].

To date class II subdivision is studied extremely not enough. Some authors specify on it connection with asymmetric violations of dentition [3], other authors have opinion about origin of anomaly. They specify on connection of class II subdivision with bone asymmetry of maxilla and mandible [4,5]. In our previous researches was found that class II subdivision is accompanied by rotational displacement of lower jaw, asymmetry of condyles and is not related with dentoalveolar asymmetry of dentition [6,7,8].

It is known that main functional characteristics of masticator muscles in patients with class II malocclusions is activity dominance of m. temporalis in comparison with m. masseter, that leads to development of temporal mastication type. This type of mastication is in less measure physiological, because for such mastication is typical vertical (incisive) movements of mandible [9].

We have not found datum about functional status of the masticators in patients with class II subdivision. In this

connection it is appeared a question about presence of functional violation in patients with II class subdivision like classic bilateral distal occlusion?

THE AIM

The purpose of our study was to investigate the functional characteristics of the masticator muscles (m. masseter, m. temporalis) in adult patients with class II subdivision malocclusion.

MATERIALS AND METHODS

We carried out the surface electromyographic (EMG) study of the masticators (m. masseter, m. temporalis) in 17 adult patients (7 male and 10 female) with class II subdivision: 9 patients with II class subdivision right (group A), 8 patients with II class subdivision left (group B). EMG recording was performed with the help of standard method on the "Neuro-MVP" appliance produced by "Neurosoft" [10] using the static test, which reveals the maximum voluntary contraction of the jaws in the central occlusion (1) and dynamic tests: voluntary chewing (2) specified chewing on right side (3) specified chewing on the left side (4). It was realized quantitative analysis of 271 electromyogram, it was determined the average bioelectric activity, index activity (AC), symmetry (SIM) and torsion index (Tor)

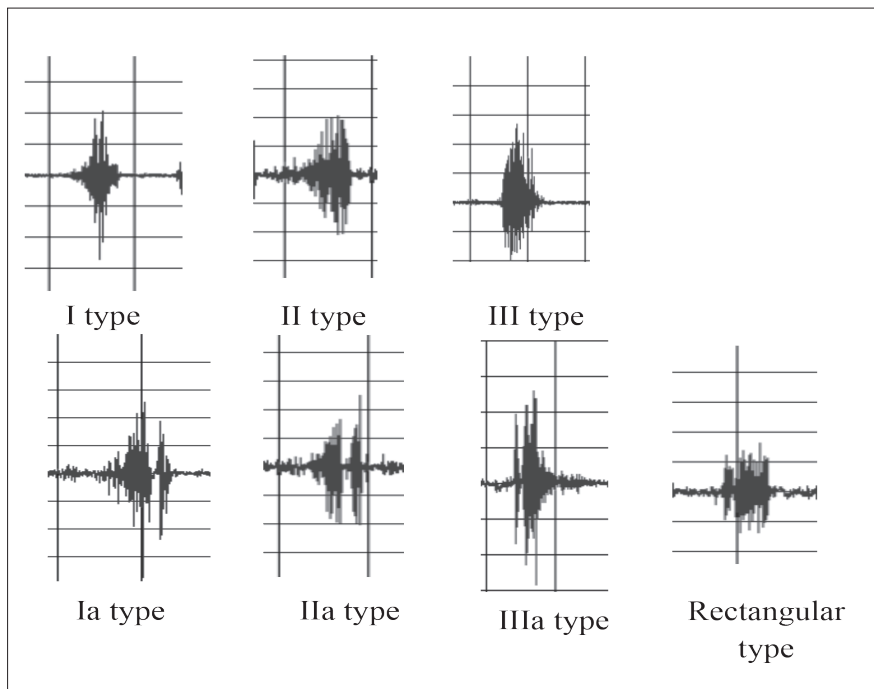


Fig. 1. Types of spikes: physiological and pathological.

[10]. The analysis of indices was carried out among all the examined patients and separately in groups A and B.

Qualitative analysis of EMG was realized with evaluation of the graphic image of the process of excitation of the muscles that occur during chewing of the so-called “spikes”. The spike consists of groups of waves with different amplitude. Form of spikes depends on the degree of inclusion in the contractive process of certain number of muscle fibers, the level of synchronization of electrical discharges in

muscle. Form of spikes is associated with a specific type of movements of the mandible also. The shape of the spike is characterized by its form of the envelope curve [9]. Three main forms of physiological spikes and their pathological forms are shown in figure 1.

Pathological spikes in accordance with the form correspond to the physiological spikes, but they have intermittent form (Ia, II, III (Fig.1). These types of spikes are occurred in case of the simultaneous inclusion in the process of mastication of the

Table I. Electromyographic indices of patients with class II subdivision

Test	Groups	SIM m. masseter, %	SIM m. temporales, %	Ac, %	Tor, %
Test 1	A+ B	86,66±2,47*	93,67±1,55*	-4,69±5,37	1,48±2,07
	A	83,8±3,87°	94,88±1,66°	-7,64±7,37	-0,93±3,71
	B	89,87±3,02	92,3±2,89	-1,38±8,71	4,2±1,46
Test 2	A+ B	83,93±4,32	88,54±1,75	0,11±4,46	0,78±3,58
	A	77,23±7,41**	90,58±2,62**	4,74±6,13	-1,77±6,16
	B	91,49±2,8°	86,25±2,33°	-5,1±6,78	3,66±3,83
Test 3	A+ B	74,51±3,33	82,36±2,86	-5,41±4,01	-3,04±2,34
	A	70,27±4,1	81,96±3,19	-5,84±7,08	-4,74±3,62
	B	79,28±5,38	82,81±5,45	-4,93±4,31	-1,14±3,23
Test 4	A+B	75,19±5,5	87,71±2,79	-2,68±4,77	0,18±4,29
	A	76,43±7,65	89,06±4,78	-5,08±7,27	-4,26±5,71
	B	73,8±8,98	86,2±3,19	0,03±6,89	5,18±6,76

Note * accuracy of results 95%

** , ° the validity of the results 80%

individual motor units, alternating with periods of electrical "silence" of muscle fibers. Pathological spikes with rectangular shape are observed usually in patients with malocclusion. Among the rectangular spikes intermittent forms can occur [9].

There was evaluated the form of spikes, calculated the percentage of physiological and pathological spikes on the sides with a distal and a neutral molar ratio.

RESULTS

Assessment of the quantitative parameters: during realization of static test (1) it was observed predominance of the bioelectrical activity (BA) of m. temporales on m. masseter for all persons with class II subdivision. It was confirmed by the negative value of the index A_s (tab.1). It is typical for predominance of m. temporales in comparison with m. masseter.

In persons with class II subdivision right, the activity index (A_c) demonstrates a more pronounced predominance of m. temporales in comparison with m. masseter than in persons with the class II subdivision left (tab. 1). In both groups bioelectrical activity for m. masseter was bigger on side of distal ratio and for m. temporales on side of neutral ratio.

After analysis of Tor index it was estimated that in class II subdivision right, the mandible is deviated to the left side and in class II subdivision left is deviated to the right side (tab.I). Thus, during realization of test (1) rotational moment generated during compression of the jaws, causes deviation of the lower jaw to the side, with a neutral molar ratio.

In accordance with the SIM indices, which is need for estimation of the synchrony of muscles pair functional activity of, expressiveness of synchronization of m. temporalis was higher than in m. masseter with 95% confidence ($p < 0.05$) in patients with class II subdivision right.

In patients with class II subdivision left SIM index of m. temporalis was also higher than in m. masseter (the difference is not statistically reliable) (tab.1).

During voluntary chewing (2) bioelectrical activity of m. masseter and m. temporalis was higher in the right side. In persons with class II subdivision right it was estimated the dominance of m. masseter in comparison with m. temporales (tab.1). In patients with class II subdivision left bioelectrical activity it was estimated the of dominance m. temporales in comparison with m. masseter, which was typical for significant functional disorder (tab.I).

Tor index tended to offset the lower jaw in patients with class II subdivision right to the left (Fig.1), while in the in patients with class II subdivision left to the right (tab.1), i.e. in the side with a neutral molar ratio, as in the static test (1).

Synchronism during functional activity of m. temporales in in patients with class II subdivision right was more significant than for m. masseter, and in patients with class II subdivision left contrary it was prevalence of synchronism for m. masseter than for m. temporales with accuracy of 80% ($p < 0.2$) (tab.I).

During realization of test 3 and test 4 (specified chewing) for all persons it was prevalence of less functionally rational temporal type of chewing, which is typical characteristic for bilateral class II. In case of prevalence of the right chewing

bioelectrical activity of m. masseter and m. temporales it was domination in right position, while in case of prevalence of the left chewing it was domination in left position, regardless of the side of the distal ratio.

The synchronism of functional activity for m. temporales was more significant in comparison with m. masseter in both groups. The SIM indices were lower than during the static test and during voluntary chewing, which was conditioned unilateral specified chewing load. The lowest SIM indices were during realization such test as the specified chewing on the right side.

Tor index during specified chewing on the right side in both groups of patients showed that the lower jaw moves to the left, i.e. in the balancing side. It should be taken in account that such shift is more pronounced in patients with class II subdivision right. During specified chewing on the left side in patients with class II subdivision right it was deviation to the left (working side), and in patients with class II subdivision left and to the right (balanced) side.

Evaluation of quality parameters: total percentage of physiological spikes in m. masseter was $79,41 \pm 3,45\%$, and the pathological spikes was $20,59 \pm 3,45\%$ respectively, that is every 5-th spike was pathological. In m. temporales physiological spikes was $87,19 \pm 2,58\%$ and pathological spikes was $12,08 \pm 2,58\%$, that is to say presents of seventh part of them. Thus, the number of abnormal spikes almost doubled with 90% confidence ($p < 0,1$) was greater in m. masseter than in m. temporalis. It should be taken in account that in persons with class II subdivision m. temporalis were more functionally "adequate," in comparison with m. masseter. In other words, it was functional prevalence of m. temporalis over m. masseter in patients with unilateral class II. This was proved with the help of qualitative evaluation of EMG.

Comparison of the abnormal spikes number on both sides, showed that in the right m. masseter the number was of $22,21 \pm 4,06\%$, in the left m. masseter it was $18,98 \pm 3,71\%$, in the right m. temporales – $13,91 \pm 3,16\%$ left m. temporalis – $11,71 \pm 3,09\%$.

Thus, accordantly qualitative indicators of EMG, as in m. masseter and m. temporales pathological spikes are more common on the right side (the difference is statistically not confirmed). It was discovered a slight functional asymmetry, in our view, it reflects the complex processes neurological regulation of masticatory muscles (direct and cross-innervation) and the extremely complex mechanisms of higher nervous activity. It should be taken in account the functional asymmetry principle of higher nervous activity of the cerebral hemispheres [11].

For assessment of the unilateral molar ratio accordantly to II class, we use a qualitative analysis of EMG of 17 patients not on the basis of comparison of the left and right sides. For this purpose we use the basis of affiliation to the side with the distal (pathological) or of neutral (physiological) aspect ratio. The number of abnormal spikes in m. temporalis, on the side of pathological distal ratio was in average $13,91 \pm 3,16\%$. It was less: only $11,71 \pm 3,09\%$ on the side with the physiological neutral ratio. The opposite picture was for m. masseter: on the side with a patho-

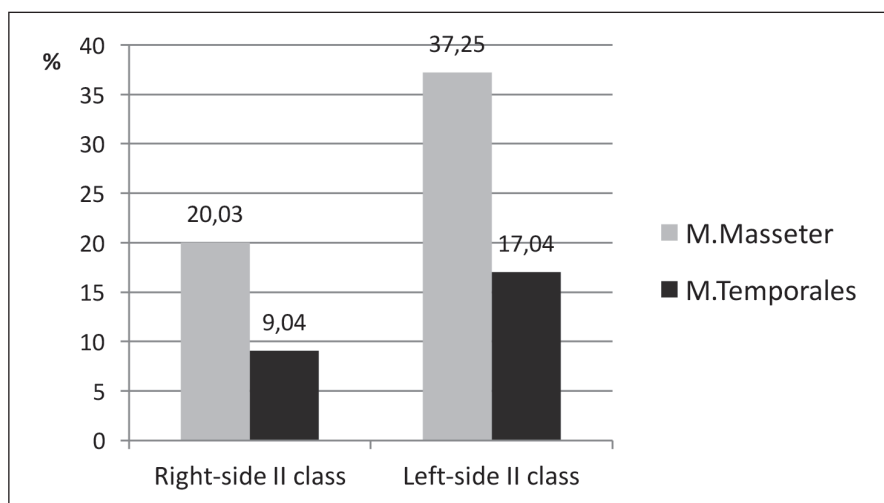


Fig. 2. the Number of abnormal spikes (%) in the class II subdivision right and subdivision left.

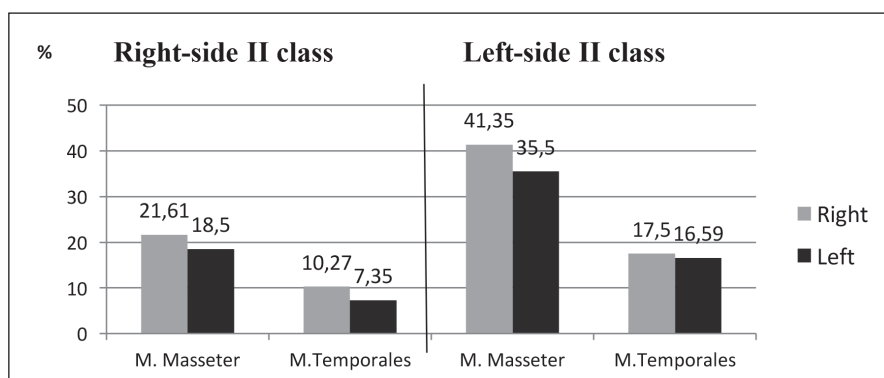


Fig. 3. Comparison of number of pathological spikes with taking in account distal and a neutral ratio in patients with class II subdivision right and subdivision left.

logical ratio the percentage of pathological spikes was $20,65 \pm 3,76\%$, and on the side with the physiological molar ratio it was $23,08 \pm 4,06\%$.

Thus, the number of abnormal spikes in m. temporales prevailed on the side with distal ratio, and m. masseter – on the contrary – on the side with a neutral (normal) ratio.

For taking of answering for question about presence of a functional difference between class II subdivision right and subdivision left it was realized analysis of the EMG with using of the principle of “distal-neutral” separately among patients with right-sided II class (9 patients) and left-sided II class (8 patients).

The total number of abnormal spikes in m. masseter in class II subdivision right was $20,03 \pm 4,3\%$, while for class II subdivision left such index was $37,25 \pm 6,05\%$. Thus in patients with II class subdivision left the number of abnormal spikes in m. masseter was higher with confidence 95% ($p < 0,05$). In m. temporalis in patients with class II subdivision right quantity of pathological spikes was $9,04 \pm 2,31\%$, while for left class II subdivision left it was $17,04 \pm 4,72\%$. Thus in the left-side class II in m. temporales pathological spikes were found more often with accuracy of 80% ($p < 0,2$) (Fig.2).

So, according to the qualitative assessment of the EMG, it was found statistically significant functional difference

between class II subdivision right and subdivision left. It should taking in account presence of such distinctive feature for patients with class II subdivision left as more severe functional impairment, especially for m. masseter.

Based on the identified functional difference, we compared the number of abnormal spikes on the sides with a distal and a neutral ratio separately for right and left class II (Fig.3)

It was observed prevalence of number of pathological spikes in. masseter and m. temporales on the right side without dependence from side of distal ratio. It is logically for patients with right side II class. It is proved due to prevalence of number pathological spikes on the side of distal ratio in these patients. However, it is very difficult for analysis fact of prevalence of pathological spikes on the side of neutral (normal) ratio.

DISCUSSION

Thus, it is discovered that an asymmetrical forms of II class have some functional characteristics: the temporal type of chewing is typical also for bilateral distal occlusion. Functional dominance of m. temporales in comparison with m. masseter was confirmed after qualitative assessment of EMG: pathological spikes in m. masseter were appeared in 2 times more often than in m. temporales.

In patients with unilateral class II such characteristics as more expressive synchronicity of functional activity of m. temporales and tendency for displacement of the mandible in the direction of the side with neutral molar ratio.

In addition, it was discovered functional difference between class II subdivision right and subdivision left. This difference has statistical accuracy. Class II subdivision left is accompanied with more expressive functional disorders. It is known that during mastication of food is realized better on functional dominant side, i.e. in the right side [10,11]. That is why the right side perhaps due to its dominant status significance has better adaptation for disorder of first molars ratio. For class II subdivision left is not typical such facilitative adaptation.

CONCLUSION

In accordance with the functional condition of the masticatory muscles of class II subdivision is characterized with functional features of distal occlusion.

REFERENCES

1. Angle E. Classification of Malocclusion. E.H. Angle. The Dental Cosmos. 1899;41(3):248–264.
2. Kuroyedova V.D., Makarova A.N. Rasprostranennost zubochelyustnykh anomalii u vzroslykh i dolya asimetrichnykh form sredi nih. Svit meditsini ta biologiyi. 2012;4:31–35.
3. Janson G, de Lima K, Woodside D. Class II subdivision malocclusion types and evaluation of their asymmetries. Am J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 2007;131(1):57–66.
4. Minich C. An evaluation of skeletal asymmetries in class II subdivision malocclusions using cone-beam computed tomography: dissert. Saint Louis: 2011, 68 p.
5. Kuroyedova V, Makarova A. Harakteristika odnostononnykh anomalii II klasya po E. Englyu u vzroslykh po dannym morfometrii i rentgenografii. Stomatologiya. 2014;3:39–42.
6. Makarova O.M., Kuroyedova V.D. Otsinka symetriyi prykusu avtors'kym sposobom analizu kontrol'no-diahnostychnykh modeley shchelep. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytyny: visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2013;3(43):51–54.
7. Kuroyedova V.D., Makarova O.M. Rol' ortopantomohrafiyi v diahnostytsi odnostononnoho II klasya zuboshchelepnykh anomalii za E.H. Angle. Ukrayins'kyy stomatolohichnyy al'manakh. 2013;5:64–66.
8. Makarova O.M. Asymetriya hub ta zubnykh ryadiv u patsiyentiv z odnostononnykh II klasom za E.H. Angle. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytyny: visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2013;2(42):35–38.
9. Kuroyedova V. Sostoyanie zhevatelnykh i visochnykh myshits pri distalnom prikuse i ego izmeneniya v dinamike lecheniya (kliniko-eksperimental'noe): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kiev; 1981.
10. Ferrario V, Sforza C, Zanotti G. et al. Maximal bite forces in healthy young adults as predicted by surface electromyography. J Dent. 2004;32(6):451–457.
11. Korotko G.F., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. Fiziologiya cheloveka. M.: Meditsina; 2003; 656 s.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Tatyana A. Chikor

tel. +380994594539

e-mail: tatyana_chikor@mail.ru

Received: 28.04.2017

Accepted: 08.08.2017

MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION FOR ACUTE IMMOBILIZATION STRESS-RELATED DISORDERS OF ADAPTATION MECHANISMS

MORFOLOGICZNE UZASADNIENIE MECHANIZMÓW ADAPTACYJNYCH NAGŁEGO ZNIERUCHOMIENIA W ZABURZENIACH ZWIĄZANYCH ZE STRESEM

Mykhailo M. Koptev, Nataliia I. Vynnyk

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Nowadays, an individual is being constantly accompanied by stresses in his/her everyday life. Stress reactions, produced in the process of evolution, have become the organisms' response to emergency action or pathological factors and are the important link in adaptation process. However, the adverse course of stress reaction can lead to derangement of the adaptation mechanisms in the body and become the element of the pathogenesis of various diseases.

The aim: The study was aimed at morphological substantiation of derangement of adaptation mechanisms in white Wistar rats caused by the acute immobilization stress.

Materials and methods: 40 Wistar white male rats of 240-260 g body weight aged 8-10 months were involved into study. 20 laboratory animals were assigned to the main group and the rest 20 rats formed the control (II) group. Experimental stress model was simulated by immobilization of rats, lying supine, for 6 hours. Morphological examination of heart, lungs and kidneys was carried out after animals' decapitation, which proved the derangement of rats' adaptation mechanisms caused by the acute immobilization stress.

Results: It has been established that six-hour immobility of rats, lying in the supine position, led to the development of destructive phenomena, hemorrhagic lesions and impaired hemomicrocirculation. Microscopically, the acute immobilization stress causes significant subendocardial hemorrhages, plethora of vessels of hemomicrocirculatory flow with dysdiemorrhysis, myocardial interstitium edema in the heart. Histologically, immobilization-induced trauma causes significant hemodynamic disorders, spasm of arterioles and considerable venous hyperemia, concomitant with microthrombosis in kidneys; at the same time dystrophic lesions and desquamation of epithelium of renal tubules has been observed in renal corpuscles.

Conclusion: The abovementioned structural changes can contribute to origination and development of multiple lesions, demonstrating the morphologically grounded role of the acute immobilization stress as the factor for disorders of adaptive mechanisms.

KEYWORDS: stress, morphology, rats.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 767-770

INTRODUCTION

Nowadays, an individual is being constantly accompanied by stresses in the everyday life. Stress reactions, produced in the process of evolution, have become the organisms' response to emergency action or pathological factors and are the important link in adaptation process. However, the adverse course of stress reaction can lead to derangement of the adaptation mechanisms in the body and become the element of the pathogenesis of various diseases [1]. Therefore, study of the stress problem is the topical issue for researchers to date, and the analysis of organisms' adaptive capacities is crucial in current biological and medical sciences. Adaptive ability of the organism is limited; in this way according to experimental studies, even six-hour immobility can cause a number of morphofunctional alterations in the body of white Wistar rats [2-5].

THE AIM

The paper was aimed at morphological substantiation of the derangement of the adaptation mechanisms of white Wistar rats induced by six-hour acute immobilization stress.

To reach the objective of the study morphofunctional alterations, occurred in the heart, lungs and kidneys of white Wistar rats after six-hour immobility on the back have been investigated.

MATERIALS AND METHODS

40 Wistar white male rats of 240-260 g body weight aged 8-10 months were involved into study. 20 laboratory animals were assigned to the main (I) group and exposed to simulated acute immobilization stress. The rest 20 rats formed the control (II) group, which were housed in the regular conditions of vivarium at Ukrainian Medical Stomatological Academy and were not involved in any other tests or experiments.

The acute immobilization stress was simulated by six-hour immobility of rats, lying on the back with fixed extremities from 9 a.m. to 3 p.m. The rats were killed on an empty stomach by decapitation under thiopentone anesthesia after 2 hours after immobilization. Euthanasia of rats from control group was made on an empty stomach by the similar method.

Fragments of organs (the heart, lungs and kidneys) were fixed in 10% neutral formalin and after dehydration in spirits of the ascending densities they were embedded into

paraffin according to conventional technique. Microtome specimens were stained by hematoxylin and eosin according to Hart Van Gizon and Mallory.

To prepare the semi-thin sections pieces of lungs were fixed in 4% glutaraldehyde in phosphate buffer, pH 7,4 and osmium fixative, dehydrated in spirits of the ascending densities and embedded into EPON-812. The semi-thin sections were stained with 0,1% toluidine blue.

The study was performed in compliance with the requirements of international principals of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1985) and corresponding Law of Ukraine “For the Protection of Pet Animals” (No.3446-IV, 21.02.2006, Kyiv) [6-7].

RESULTS

Macroscopic analysis of the investigated organs of rats from Group I has shown that their lungs, in contrast to controls, were plethoric, and numerous foci of hemorrhages under the pleura and mucous membrane of the intrapulmonic bronchi have been found. Macroscopic examination of the heart and kidneys of rats, which were subjected to stress, showed no differences from the controls.

Microscopic analysis of the respiratory part of lungs of rats from Group I showed the foci of destruction of the alveolar walls. Numerous interalveolar enlarged pores have been detected in the thinned alveolar septa. Individual alveolocytes lost interconnection with the basal membrane, leading to its exposure; they have been found in the lumens of alveoli, forming the cellular conglomerations at various stages of destruction. Fibrin, red blood cells, destroyed and undamaged alveolar macrophages were also found in the cavities of alveoli. Clusters of alveolar macrophages have been found locally, and their cytoplasm was tightly filled with phago-

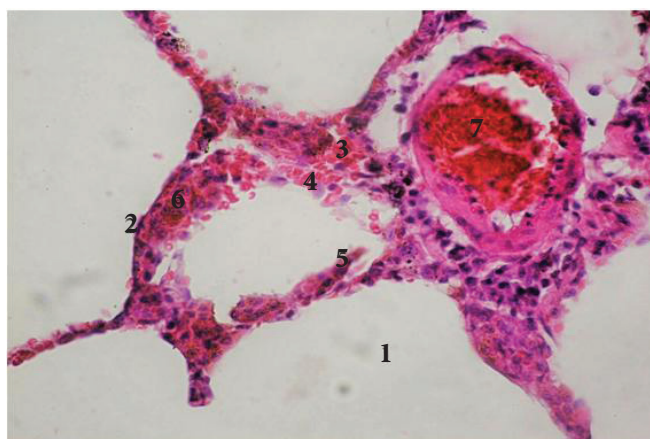


Fig.1. Rat lungs after simulation of the experimental model of acute immobilization stress. Microimage. Hematoxylin and eosin stain. Lens:40: Ocular lens:10: 1 – lumen of the dilated alveolar; 2 – alveolocyte; 3 – capillar; 4 – diapedetic hemorrhage; 5 – desquamated epithelium; 6 – alveolar macrophage; 7 – thrombotic masses in the lumen of arteriole.

cytic material. Destructive changes in the intrapulmonic bronchi were demonstrated by the vacuolization of epithelial cells' cytoplasm and loss of epithelial layer integrity. Cellular detritus and red blood cells have been found in the lumen of the bronchi. Proper plate of bronchial mucosa was edematous – collagen and elastic fibers were fluffed up by amorphous substance. Vessels of the lungs' hemomicrocirculatory flow were plethoric with signs of blood stasis; morphological signs of their walls' destruction with numerous hemorrhages into lung tissue have been found (Fig.1).

Occurrence of the abovementioned alterations in rats from Group I was proved by the findings of morphometric study: acute immobilization stress causes significant

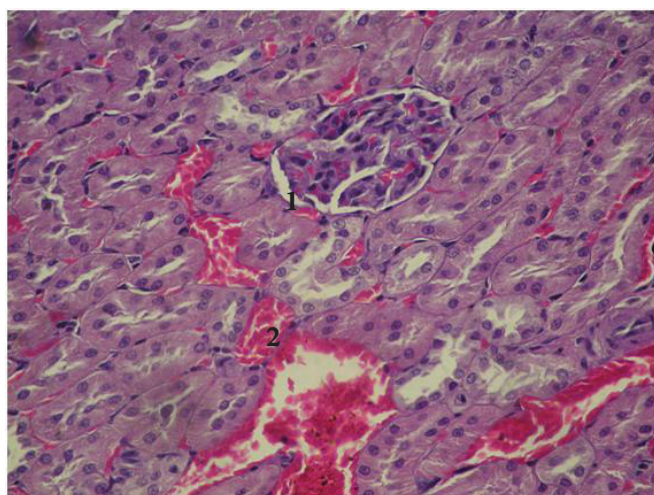


Fig.2. Rat myocardium after simulation of the experimental model of acute immobilization stress. Microimage. Hematoxylin-eosin stain. Lens:40: Ocular lens:10: 1 – plethora of myocardial vessels; 2 – hyperhydration of the myocardial interstitium.

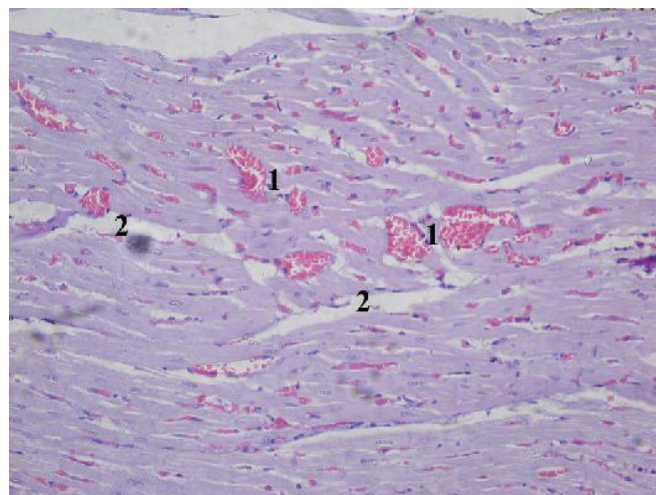


Fig. 3. Kidney of rat, subjected to experimental acute immobilization stress. Microimage. Hematoxylin and eosin stain. Lens:40: Ocular lens:15: 1 – enlarged Bowman-Shumlanski's capsule; 2 – venous plethora.

enlargement of alveoli (by 63,8%, $p < 0,01$, in the left lung and 70,6%, $p < 0,01$, in the right one), thinning of the alveolar septa (by 42,3%, $p < 0,01$, on the left and 40,4%, $p < 0,01$, on the right), thickening of epithelial layer of the intrapulmonic bronchi mucosa (in the smaller bronchi: by 85,9% ($p < 0,01$) in the left lung and 87,4% ($p < 0,01$) in the right lung; in the medium sized bronchi: by 65,7% ($p < 0,01$) on the left and 65,9% ($p < 0,01$) on the right). The mean values of the diameter of the capillary lumen in animals of the main group were two times higher as compared with controls and accounted for $7,31 \pm 0,71$ and $3,62 \pm 0,25$ μm on the left, and $7,64 \pm 0,69$ and $3,68 \pm 0,22$ μm on the right, respectively ($p < 0,01$). In the left lung the diameter of the venule lumen was enlarged from $19,01 \pm 1,14$ μm by 34,9% and reached $25,64 \pm 1,76$ μm ($p < 0,01$), and in the right – from $18,72 \pm 1,07$ to $26,08 \pm 1,59$ μm , i.e. by 39,3% ($p < 0,01$).

Histological study of the heart of rats from the experimental group showed that acute immobilization stress affected its tissue. In all parts of the heart changes in endocardium first were manifested by its thickening and significant subendocardial hemorrhages with local phenomena of desquamation of endothelial cells. Myocardial tissue was plethoric, and the vessels of the hemomicrocirculatory flow were dilated with the phenomena of blood stasis. Signs of edema have been found in the connective tissue of myocardial interstium (Fig.2).

Microscopic study of kidney specimens of rats from Group I showed that the acute immobilization trauma led to dilatation of lumen and thickening of walls of vessels of hemomicrocirculatory flow of this organ. Renal veins had signs of apparent plethora with the phenomena of microthrombosis. Lumens between the vessels of glomerules and capsules of renal corpuscles were dilated. The cytoplasm of the proximal renal tubules epithelium contained inclusions in the form of fine eosinophilic granules, sometimes with the formation of homogeneous hyaloid drops. Locally, these epithelial cells were separated from the wall, around which a pericanalicular edema was observed (Fig. 3).

No significant changes in heart, lungs and kidneys of animals from the control group were detected.

DISCUSSION

Morphological studies show that six-hour immobility of rats, lying in the supine position, causes the apparent stress-reaction in the body of laboratory animals that leads to significant morphofunctional alterations, but not to the development of favorable adaptive responses.

According to the concept of the pathogenesis of diseases by the theory of adaptation, health is considered as the manifestation of the optimal adaptation of the body with support of its homeostasis to the surrounding changes [8]. General nonspecific adaptation syndrome is based on activation of the adrenergic and hypothalamic-pituitary-adrenal stress-realizing systems of the body, resulted in hypertrophy of the adrenal glands with increased secretion of glucocorticoids and catecholamines. Under the influence of catecholamines, especially the adrenaline, phospholipases are activated that initiate the process of peroxidation of lipids of biomebranes. This can lead to derangement of the

regulatory mechanisms and occurrence of significant morphofunctional disorders in the body which can become the element of the pathogenesis of multiple pathological syndromes [9, 10].

Recently, comprehensive studies of the progress and violations of the mechanisms of adaptive responses that occur in the body under the influence of various stressors have gained a significant relevance. Notwithstanding the considerable number of publications on this issue, scarce papers with morphological substantiation of pathogenic mechanisms of immobilization stress-induced violations of the adaptive mechanisms have been found to date; medical publications are more concerned about its pathophysiological, biochemical and clinical aspects [11-17].

The study shows that acute immobilization stress leads to the development of destructions, hemorrhagic alterations and impairment of hemomicrocirculation in the respiratory part of the rats' lungs and intrapulmonic bronchi. Microscopically, the acute immobilization stress is accompanied by the significant subendocardial hemorrhages, plethora of vessels of cardiac microcirculatory flow with phenomena of blood stasis and edema of myocardial interstium. Histological study of specimens of kidneys showed that immobilization trauma caused significant hemodynamic disorders, spasm of arterioles and prominent venous plethora with phenomena of microthrombosis; dystrophic changes and desquamation of epithelium of renal tubules has been detected in renal corpuscles of rats from experimental group.

The abovementioned structural changes can promote origination and development of multiple lesions, demonstrating the morphologically grounded role of the acute immobilization stress as the factor for disorders of adaptive mechanisms.

CONCLUSION

The study shows that acute six-hour immobilization stress causes the derangement of the adaptation mechanisms in white Wistar rats, accompanied by the apparent structural and functional changes in the heart, lungs and kidneys of laboratory animals.

REFERENCES

1. Gaydey O.S. Etiologiya stressu. Nauk.-tehn. byul. in-tu biologiyi tvarin ta derzh. n.-d. kontrol. in-tu vetpreparativ ta korm. dobavok. – 2012. – Vip. 13, No. 3/4. – S. 416-419.
2. Kuzmina V.E. Funktsionalnoe sostoyanie muzhskikh gonad i razvitie stress-reaktsii. Vestnik SamGU – Estestvennonauchnaya seriya. – 2007. – T. 58, No. 8. – S. 129-137.
3. Potemina T.E., Kuznetsova S.V., Lyalyaev V.A. Izmenenie parametrov semennoy zhidkosti samtsov belykh kryis pri razlichnykh vidah eksperimentalnogo stressa. Sovremennyye tekhnologii v meditsine. – 2009. – No. 2. – S. 23-26.
4. Ukrainskaya L.A. Stress-indutsirovannaya alteratsiya legkih i ee korrektsiya mediatorami i metabolitami stress-limitiruyuschih sistem: avtoref. dis. na soiskanie uchen. stepeni kand. biol. nauk: spets. 14.00.16 „Patologicheskaya fiziologiya“, 03.00.25 „Gistologiya, tsitologiya, kletochnaya biologiya“. – Irkutsk, 2002. – 17 s.
5. Oishi K, Machida K. Different effects of immobilization stress on the mRNA expression of antioxidant enzymes in rat peripheral organs. Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2002. – Vol. 62 (2). – P. 115-121.

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
7. Zakon Ukrainy «Pro zahist tvarin vid zhorstokogo povodzhennya» No.3447 – IV vid 21.02.2006 – K., 2006. – 18 s.
8. Pavlov S.E. Adaptatsiya. – M.: Parusa, 2000. – 282 s.
9. Paliy I.G., Zayika S.V., Vihristyuk G.I. Stres yak faktor viniknennya rozpovsyudzhennih terapevtichnih zahvoryuvan ta shlyahi yogo korektsiyi. Liki Ukrainy. – 2009. – No. 7 (133). – S. 65-70.
10. Scherbatyih Yu. V. Psihologiya stressa. — M.: Eksmo, 2008. — 304 s.
11. Vlasenko N.O. Vmist glutationu v eritrotsitah i kistkovomu mozku tvarin pri zastosuvanni meksidolu za umov gostrogo stressu. Zaporozh. med. zhurn. – 2013. – No. 2. – S. 10-13.
12. Volkova Yu.V. Osoblivosti proyavu oksidativnogo stresu i zmini antioksidantnoyi sistemi v mozku i pechintsi schuriv pubertatnogo viku v umovah immobilizatsiyi: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk : 03.00.04. – Harkiv, Hark. nats. un-t im. V.N. Karazina. – 2011. – 19 s.
13. Emelyanenko V.Yu., Fomenko I.S., Sklyarov O.Ya. Zmini aktivnosti NO-sintazi, arginazi ta oksidativnih protsesiv tovstoyi kishki za umov stresu y eksperimentalnogo kolitu. Eksperim. ta klinich. fiziologiya i biohimiya. – 2013. – No. 4. – S. 19-25.
14. Opanasenko G.V., Bratus L.V., Gavenauskas B.L. [ta in.]. Stan i sposobi farmakologichnoyi korektsiyi kisnezalezhnih protsesiv u tkaninah parodonta pri trivalomu immobilizatsiyomu stresu. Fiziol. zhurn. – 2013. – 59, No. 1. – S. 17-24.
15. Portnichenko V.I., Nosar V.I., Gonchar O.O., Opanasenko G.V., Glazirin I.D., Mankovska I.M. Fazovi zmini energetichnogo obminu pri adaptatsiyi do immobilizatsiyogo stresu. Fiziol. zhurn.. – 2014. – 60, No. 5. – S. 23-32.
16. Fedorenko Yu. V. Biohimichni pokazniki y adaptatsiya u bilih schuriv z aktivnim i pasivnim tipom povedinki za umov immobilizatsiyogo stresu. Med. perspektivi. – 2016. – 21, No. 2. – S. 13-19.
17. Abrahamyan S.S., Meliksetyan I.B., Sahakyan I.K., Tumasyan N.V., Badalyan B.Yu., Galoyan A.A. Brain plasticity of rats exposed to prenatal immobilization stress. Biopolymers and Cell. – 2011. – 27, № 5. – C. 339-342.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mykhailo Koptev

tel. +380669384094

e-mail: mn_koptev@ukr.net

Received: 20.05.2017

Accepted: 25.08.2017

PRACE POGLĄDOWE
REVIEW ARTICLES**OPINIOWANIE W SPRAWACH Z PODEJRZENIA BŁĘDU MEDYCZNEGO.
CZ. 2. DOWÓD Z OPINII BIEGŁEGO W SPRAWACH Z PODEJRZENIA
BŁĘDU MEDYCZNEGO – OCZEKIWANIA, MOŻLIWOŚCI, ZAGROŻENIA...****GIVING MEDICO-LEGAL OPINIONS IN CASES WITH SUSPICION
OF MEDICAL MISTAKE.****PART 2. EXPERT EVIDENCE IN CASES WITH SUSPICION
OF MEDICAL MISTAKE – EXPECTATIONS, POSSIBILITIES, THREATS...****Czesław Chowaniec¹, Małgorzata Chowaniec², Mateusz Wilk³**¹KATEDRA I ZAKŁAD MEDYCyny SĄDOWEJ I TOKSYKOLOGII SĄDOWO-LEKARSKIEJ ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, KATOWICE, POLSKA²KATEDRA I ZAKŁAD ANATOMII PRAWIDŁOWEJ ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, KATOWICE, POLSKA³SKN MEDYCyny SĄDOWEJ PRZY KATEDRZE MEDYCyny SĄDOWEJ I TOKSYKOLOGII SĄDOWO-LEKARSKIEJ ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, KATOWICE, POLSKA

„Najgorszym pomocnikiem wymiaru sprawiedliwości jest biegły wypełniający obszary niewiedzy swoimi przypuszczeniami lub domniemaniami, który opiniuje ze stopniem pewności odwrotnym do posiadanej wiedzy i doświadczenia...”

prof. dr hab.med. Jan Stanisław Olbrycht

STRESZCZENIE

Problemy błędu medycznego i niepowodzenia leczniczego są nierozdzielnie związane z funkcjonowaniem ochrony zdrowia i realizacją świadczeń zdrowotnych. W ostatnich latach, głównie za sprawą doniesień medialnych oraz narastającego poziomu roszczeniowości społeczeństwa, obserwuje się gwałtowny wzrost liczby spraw wszczynanych przez organy ścigania w związku z podejrzeniem popełnienia błędu medycznego przez personel placówek ochrony zdrowia. Opiniowanie w tych sprawach nie jest łatwe, często napotyka na liczne trudności. Składają się na nie braki w dokumentacji medycznej, rygor czasowy, obostrzenia formalne oraz potrzeba zebrania zespołu biegłych specjalistów-klinicystów, którzy wspólnie z biegłym specjalistą medycyny sądowej stworzą kompleksową opinię. Niniejszy artykuł dotyka istoty problematyki błędu medycznego w aspekcie opiniowania medyczno-sądowego. Próbuje ukazać charakter i specyfikę roli biegłego specjalisty medycyny sądowej, wyzwania przed nim stojące oraz trudności w opiniowaniu. Artykuł konfrontuje realne możliwości biegłych z oczekiwaniami organów procesowych, nakreślając jednocześnie nowe wyzwania i zagrożenia stojące przed biegłymi.

SŁOWA KLUCZOWE: opinia medyczno-sądowa, błąd medyczny, biegły sądowy**ABSTRACT**

Problems of medical mistake and therapeutic failure are inextricably linked with realization of medical services. In recent years, mostly by the media and increasing demanding attitude, a rapid increase of initiated cases opened by judicial body in conjunction with medical mistake made by medical staff is observed. Making medico-legal opinions is not easy task and often face many difficulties. These consist of lacks in medical documentation, time rigor, formal tightening and need to create team that consist of both forensic medicine specialist and clinicians, who together shall write complex medico-legal opinion. This article touches the essence of the opinion-making problem in the aspect of medical mistake. It shows specifics of the role of forensic medicine specialist, his challenges and difficulties in creating opinions. The article confronts real possibilities of court experts with expectations of judicial body, outlining new challenges and dangers which court experts have to face.

KEY WORDS: medico-legal opinion, medical mistake, court expert

Wiad Lek 2017, 71, 4, 771-777

WSTĘP

Przeprowadzona analiza spraw aktowych, nadesłanych do Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w okresie od 1970 roku wskazuje na znaczący wzrost liczby ogólnej, zwiększenia

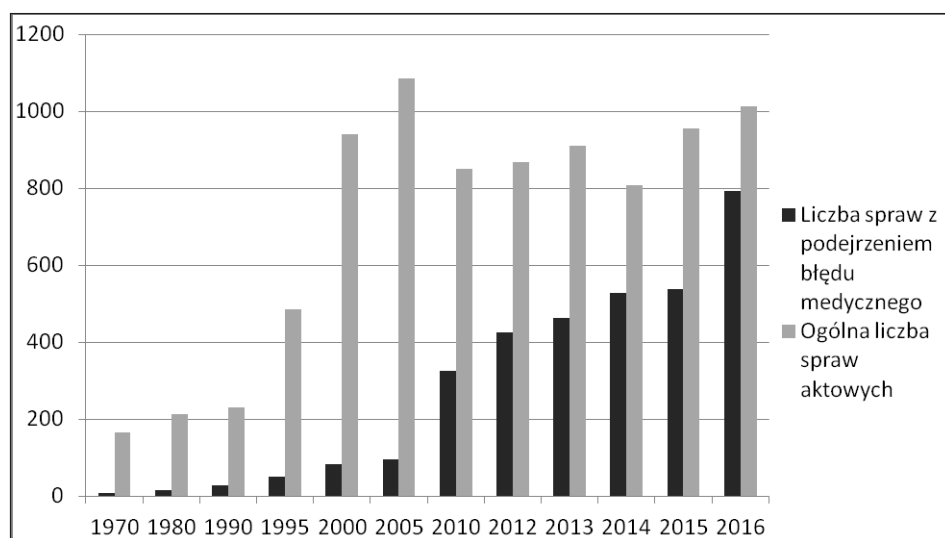
odsetka spraw cywilnych – odszkodowawczych, ale przede wszystkim ogromne, wręcz „lawinowe” zwiększenie liczby spraw dotyczących oceny postępowania lekarskiego (z podejrzenia błędu medycznego, „błędu w sztuce lekarskiej”). Do początku lat 90. minionego wieku sprawy „lekarskie”

stanowiły niewielki odsetek i dotyczyły nieskomplikowanej problematyki w zakresie diagnostyki i leczenia [16]. Głównie obejmowały ocenę postępowania w izbach wytrzeźwień, szpitalnych izbach przyjęć, przypadki nierozpoznania urazu czaszkowo-mózgowego czy ostrych stanów w obrębie jamy brzusznej. Od roku 2005 obserwujemy w naszej praktyce gwałtownie zwiększający się odsetek spraw wszczynanych przeciwko lekarzom, natomiast od 2010 roku zjawisko to przybrało rozmiary wręcz lawinowego wzrostu. W 1970 roku odsetek spraw lekarskich stanowił niespełna 5%, w 1990 było to 12%, w 2010 roku 38%, zaś w 2016 roku aż 79% ogółu wszystkich spraw kierowanych przez organy procesowe do opiniowania przez katowicki Zakład Medycyny Sądowej (Ryc. 1). Pomimo wprowadzenia od 2012 roku możliwości dochodzenia roszczeń przez pacjentów i ich rodziny przed Wojewódzkimi Komisjami ds. orzekania o zdarzeniach medycznych liczba spraw prowadzonych przez prokuratury i sądy powszechne nie zmniejszyła się, co więcej w ostatnich kilku latach obserwujemy tendencję wzrostową. Podobnie, w odniesieniu do spraw cywilnych – odszkodowawczych, nawet niezwiązanych istotą problemu z roszczeniami przeciwko placówkom ochrony zdrowia, problem oceny poprawności postępowania medycznego jest coraz częściej podnoszony przez strony procesowe jako próba uniknięcia odpowiedzialności odszkodowawczej. W 2016 roku w wyniku dokonanej reformy funkcjonowania prokuratury w naszym kraju, w strukturze organizacyjnej zostały wyodrębnione na szczeblu regionalnym samodzielne działy ds. błędów medycznych. Bezpośredni nadzór i koordynację w zakresie prowadzonych spraw przejęła prokuratura krajowa. Autorzy podejmując się opracowania problematyki błędu medycznego w aspekcie opiniodawczym, ukazują rolę i znaczenie biegłego, w tym rzeczywiste trudności i wyzwania, z jakimi spotyka się w relacji z organem procesowym. Niniejszy artykuł stanowi próbę skonfrontowania realnych możliwości, jakimi dysponują biegli/zespoły biegłych z na-

rastającymi (co obserwuje się w ostatnim okresie) oczekiwaniami i wymaganiami organów procesowych. Ważne jest ukazanie zarówno nowych obszarów oraz wyzwań, jak i zagrożeń, które pojawiają się w praktyce opiniodawczej biegłych sporządzających opinie w sprawach z podejrzenia błędu medycznego.

CHARAKTERYSTYKA „SPRAW LEKARSKICH”

Sprawy dotyczące oceny postępowania lekarskiego, z obszaru podejrzenia błędu medycznego, są specyficzne. Charakteryzują się ogólnikowością zawiadomień o podejrzeniu popełnienia przestępstwa, przewlekłością postępowań od daty wszczęcia do prawomocnego ich zakończenia, niskim odsetkiem spraw kierowanych do mediacji sądowej. Istnieją bardzo duże trudności z pozyskaniem biegłych, którzy sporządziliby kompleksowe opinie medyczno-sądowe na potrzeby toczącego się postępowania przygotowawczego czy sądowego [7, 27–29]. Analiza akt spraw nadsyłanych do Zakładu Medycyny Sądowej w Katowicach podobnie jak poprzedzająca korespondencja i doświadczenia własne zespołu upoważniają do twierdzenia, że organy procesowe mają coraz większą trudność z pozyskaniem chętnych do opiniowania biegłych, wysokiej klasy specjalistów, dysponujących wiedzą kliniczną i pożądanym wysokim doświadczeniem, ale także choćby podstawami znajomości zagadnień prawa procesowego i zasad opiniowania sądowo-lekarskiego. Indywidualni biegli sądowi z list sądów okręgowych, podobnie jak i jednostki kliniczne uniwersytetów medycznych, bardzo niechętnie podejmują się sporządzenia opinii w sprawach błędów medycznych. Także uniwersyteckie zakłady medycyny sądowej, które postrzegane są przez prawników jako „swoisty rezerwuár” biegłych różnych specjalności, ze względu na niedoetatyzowanie, nawał obowiązków dydaktycznych i olbrzymią liczbę zleceń bieżących osiągnęły już maksimum wydolności i w znacznym odsetku nie przyjmują spraw do opiniowania. Problem dotyczy również obiektywnych trudności w pozyskaniu chętnych do współpracy lekarzy



Ryc. 1. Liczba spraw z podejrzeniem błędu medycznego w odniesieniu do ogólnej liczby spraw aktowych opiniowanych w Zakładzie Medycyny Sądowej SUM w Katowicach w wybranych latach.

specjalistów z zakresu dyscyplin klinicznych – bez udziału których opinia nie może mieć waloru opinii merytorycznej i wielospecjalistycznej. W tym miejscu można nadmienić, że w dwudziestolecie międzywojennym opinie medyczno-sądowe w sprawach błędu medycznego były sporządzane przez komisje powoływane przez Rady Wydziałów Lekarskich. Wyraźnie zauważalna jest dysproporcja pomiędzy zachowaniem się obwinianego lekarza/lekarzy, których przynajmniej na początkowym etapie postępowania charakteryzuje bierność, a nadzwyczajną aktywnością pokrzywdzonych pacjentów i reprezentujących ich pełnomocników. Dość typowym zjawiskiem jest uaktywnienie się obrońcy podejrzanego lekarza/lekarzy po wpłynięciu opinii biegłego. Coraz częściej obrońcy reprezentujący obwinianych lekarzy są „wyspecjalizowani” w prowadzeniu spraw lekarskich. Ich działania z reguły zmierzają do podważenia opinii biegłego, zdyskredytowania ich kompetencji zawodowych i kwalifikacji. Składane wnioski dowodowe do opinii dalekie są od formułowania merytorycznych zarzutów, natomiast przybierają formę polemiki z biegłymi z żądaniem wydania opinii uzupełniającej mającej na celu odpowiedź na wiele pytań dodatkowych (bywa, że kilkadziesiąt, a nawet kilkaset) czy powołania nowego zespołu opiniującego z udziałem licznych konsultantów – nawet kilkunastu specjalistów. Z doświadczenia opiniodawczego można podać, że jedną z preferowanych przez prawników reprezentujących strony procesowe (co dotyczy zarówno obrońców podejrzanym/oskarżonych lekarzy, jak i pełnomocników pacjentów i ich rodziny), po wpłynięciu opinii biegłego, jest kwestionowanie opinii medyczno-sądowych – dotyczy oczywiście sytuacji, kiedy opinia jest niepomysłna dla strony. Praktyką procesową jest wówczas składanie licznych wniosków dowodowych, w tym o uzupełnienie opinii, przesłuchanie biegłych, konfrontacje między biegłymi i zespołami opiniującymi oraz powołanie nowego, kolejnego zespołu opiniującego. Nadużywana jest zasada bezpośredniości – stąd konieczność licznych stawieństw biegłych na rozprawach sądowych. Pojawiają się w aktach sprawy opinie prywatne tzw. pozaprocesowe, które są dołączane do pozwów lub wniosków o wszczęcie postępowań karnych [33]. Podkreślić jednak należy, że opinie takie w myśl obowiązujących regulacji prawnych nie mają wartości dowodowej, stanowią tzw. dowód z dokumentu, który jednak może być przez sąd orzekający uwzględniony i włączony do materiału dowodowego, a autora takiej opinii – zwłaszcza jeśli jest nim wybitny specjalista, niekwestionowany autorytet w danej dziedzinie, można wówczas powołać w charakterze biegłego do sprawy.

Należy także zauważyć zaktywizowanie środowiska prawniczego w obszarze prawa medycznego, łącznie z powstaniem kancelarii prawnych specjalizujących się w problematyce błędów medycznych czy dochodzenia roszczeń z tytułu szkód medycznych. Prawnicy reprezentujący strony procesowe prezentują coraz wyższy poziom przygotowania merytorycznego i znajomości tematyki medycznej, powszechnie korzystają z porad specjalistów, są częstymi uczestnikami zjazdów, sympozjów medycznych, organizują konferencje prawno-medyczne o charakterze *stricte* szkoleniowym – jak unikać odpowiedzialności za błędy, jak skutecznie bronić się przed oskarżeniami.

Do końca 2015 roku dość powszechnym było zjawisko przekazywania spraw celem prowadzenia postępowania przygotowawczego (dotyczyło także spraw bardzo złożonych, skomplikowanych dowodowo, wielowątkowych, skierowanych przeciwko placówkom o najwyższym stopniu referencyjności, ośrodkom klinicznym) – jednostkom policji (nawet komisariatom). Obecnie postępowania przygotowawcze objęte są nadzorem prokuratur okręgowych lub regionalnych (dotyczy przypadków podejrzenia błędu medycznego zakończonego śmiercią pacjenta)

Analizując treść postanowień o powołaniu biegłego/dopuszczeniu dowodu z opinii biegłego w okresie przed 2016 r. widoczny był brak umiejętności prawników w formułowaniu pytań dotyczących specjalistycznych kwestii medycznych. Postanowienia i zawarte w nich pytania do biegłych miały charakter szablonowy, rutynowy i powtarzający; zasadniczo obejmowały kwestie ogólne [32]. Od kwietnia 2016 roku, tj. z chwilą objęcia przez prokuratury najwyższego szczebla prowadzenia spraw błędów medycznych znaczącej zmianie uległy zarówno treść postanowień zawierających obszerne uzasadnienia z opisem stanu faktycznego, jak i zakres przedmiotowy opinii, wyraźnie wzrosła liczba pytań (kilkanaście, nawet kilkadziesiąt), które obecnie obejmują zarówno kwestie ogólne, jak i bardzo szczegółowe, również niespotykane wcześniej zagadnienia dotyczące organizacji i funkcjonowania oddziału szpitalnego, prowadzenia dokumentacji medycznej czy prawidłowości uzyskania zgody pacjenta na leczenie. Toczące się postępowania mają charakter wielowątkowy, przez co istotnie wzrosła objętość zgromadzonego materiału dowodowego koniecznego do przeanalizowania przez biegłych. Powyższy stan jest również konsekwencją niekorzystnego dla prokuratury raportu *Funkcjonowanie biegłych w wymiarze sprawiedliwości*, opublikowanego w 2015 r. przez Najwyższą Izbę Kontroli, jak i kontroli wewnętrznej Prokuratury Generalnej, z których wynika, że około 60% spraw prowadzonych przez prokuratury zostało przedwcześnie umorzonych bez dogłębnego, pełnego wyjaśnienia wszelkich okoliczności mających znaczenie dla ostatecznego rozstrzygnięcia sprawy [35]. Powszechne było wrażenie, że organ procesowy dążył do jak najszybszego zamknięcia postępowania (umorzenie lub postawienie zarzutów i skierowanie do sądu aktu oskarżenia) – nawet w sytuacji wątpliwej dowodowo. Charakterystycznymi dla tego spraw „lekarskich” były również zmienność stanowisk prokuratorów w zakresie oceny zgromadzonego materiału dowodowego i orzeczeń sądów orzekających w tej samej sprawie. Bardzo wysoki, sięgający 95%, odsetek zaskarżeń, ponad 60% odsetek uchyień wyroków skazujących przez sądy II instancji oraz bardzo niski (10–15%) odsetek prawomocnych wyroków skazujących [34].

„KŁOPOTY I ZMARTWIENIA BIEGŁYCH”

Sprawy z podejrzenia błędu medycznego (zarówno dotyczące postępowania karnego, jak i cywilnego – odszkodowawczego) cechuje coraz większy stopień złożoności i skomplikowania [1–4]. Jak to wynika z analizy spraw nadsyłanych do opiniowania, zarzuty formułowane wobec lekarzy i ze-

spółów leczących nie ograniczają się wyłącznie do placówek lecznictwa ambulatoryjnego czy też szpitali miejskich lub powiatowych, ale kierowane są również (tendencja wzrastająca) pod adresem renomowanych ośrodków klinicznych, placówek o najwyższym stopniu referencyjności, np. kliniki kardiochirurgii, hematologii, instytuty onkologii, ośrodki transplantologiczne. Ocena postępowania medycznego dotyczy nierzadko wieloetapowego i długotrwałego (miesiące, a nawet lata) okresu obejmującego diagnostykę, leczenie i okres rehabilitacji czy rekonwalescencji. Powyższe wiąże się z koniecznością uprzedniego zapoznania się i szczegółowego przeanalizowania obszernej dokumentacji medycznej, która często dotknięta jest uchybieniami formalnymi i merytorycznymi, sporządzana odręcznie, a przez to mało czytelna.

Nierzadko napotykamy również na poważne trudności w obszarze ustaleń faktycznych, będących podstawą opiniowania. Dotyczą one rozbieżności w dokumentacji medycznej oraz niespójności pomiędzy zapisami w dokumentacji a zeznaniami świadków, w tym personelu medycznego oraz wyjaśnieniami obwinianych lekarzy [7]. Powyższe najczęściej skutkuje brakiem możliwości sporządzenia opinii posiadającej walor rozstrzygnięcia kategorycznego – a takiej oczekuje od biegłego organ zlecający.

Poważną trudnością jest zorganizowanie kompetentnego zespołu opiniującego z udziałem koniecznych specjalistów z zakresu dyscyplin klinicznych, dających rękojmię profesjonalizmu, starannego działania, obiektywizmu i bezstronności oraz posiadających choćby minimalną wiedzę w obszarze prawa procesowego.

Nie bez znaczenia dla członków zespołów opiniujących są takie elementy, jak: presja środowiska, naciski opinii społecznej, „medialność sprawy” i formułowane zarzuty o braku bezstronności.

Organ procesowy nierzadko ulega żądaniom stron procesowych, np. nadużywających prawa do bezpośredniości zadawania pytań biegłym, co wiąże się z częstymi wezwaniami całych zespołów na rozprawy sądowe, powodując dezorganizację pracy klinicznej.

W odniesieniu do biegłych zwraca uwagę przewaga obowiązków nad prawami z zagrożeniem nałożenia kar dyscyplinujących biegłych, w tym porządkowych/finansowych, obniżenia wynagrodzenia w przypadku opóźnienia w realizacji zlecenia lub wydania opinii niepełnej, nierzetelnej – o ograniczonej przydatności dowodowej w ocenie organu procesowego.

Biegły musi mieć świadomość, że jego opinia w sprawach „lekarskich” jest dowodem decydującym, najczęściej jej treść stanowi zasadniczy fragment uzasadnienia aktu oskarżenia czy wyroku sądowego [15, 17, 25], .

Przeprowadzona w 2016 roku nowelizacja Ustaw Kodeks postępowania karnego i Kodeks karny wprowadziła zastrzeżenie sankcji karnej dla biegłych. W myśl art. 233 K.k. podniesiono górną wysokość kary za przedstawienie fałszywej opinii mającej służyć za dowód w postępowaniu. Obecnie biegłemu grozi kara pozbawienia wolności od roku do lat 10 (wcześniej karą maksymalną były 3 lata pozbawienia wolności). Dodatkowo wprowadzono zapis umożliwiający skazanie biegłego na karę do 3 lat pozbawienia wolności w sytuacji, kiedy jego działanie będzie nieumyślne.

OCZEKIWANIE ORGANU PROCESOWEGO – BIEGŁY IDEALNY

Jakie są oczekiwania organu procesowego względem biegłego/zespołu biegłych?

Wydaje się być w pełni zasadnym twierdzenie, że biegły idealny to taki biegły, który sporządzi opinię tanio, możliwie szybko i w trakcie opracowywania opinii nie będzie zgłaszał wniosków np. o uzupełnienie materiału dowodowego, poszerzenie zakresu badań – wpływających na podniesienie kosztów realizacji zlecenia.

Obserwuje się od kilku lat coraz bardziej powszechną procedurę pseudoprzetargową stosowaną przez organy ścigania, gdzie najniższy koszt opracowania opinii ma decydujące znaczenie przy wyborze biegłego.

Zdarza się często w praktyce opiniodawczej, że „zlecniodawca” żąda od biegłego podania kwalifikacji prawnej, wskazania osób odpowiedzialnych z określeniem stopnia przyczynienia się do wystąpienia określonego skutku, określenia czy błąd miał charakter zawiniony, podejmowania rozważań sprzecznych czy odległych od wiedzy medycznej – co przekracza nie tylko możliwości, ale także kompetencje biegłych [7, 14, 16]. W przypadkach skrajnych, organ procesowy oczekuje od biegłego, by ten dokonał określenia skutków nieprawidłowego postępowania medycznego w całkowitym oderwaniu od podstawowego problemu zdrowotnego (choroba lub stan wywołany urazem) i prezentowanego przez pacjenta wyjściowego stanu klinicznego – często już stanowiącego realne zagrożenie życia, względnie w sytuacjach skrajnie niepomysłnego rokowania i braku realnych możliwości terapeutycznych.

REALNE MOŻLIWOŚCI OPINIODAWCZE, PARADYGMAT MEDYCyny SĄDOWEJ

W obszarze opiniowania medyczno-sądowego znaczące miejsce zajmują sprawy obejmujące ocenę zespołową postępowania lekarskiego. Ocena taka musi być co do zasady dokonana z pozycji *ex ante* z uwzględnieniem obowiązującego normatywu działania i zgodności z aktualną wiedzą medyczną. Stanowisko zawarte we wnioskach opinii powinno uwzględniać ocenę przebiegu i okoliczności zachorowania lub urazu, ustalenia czy nastąpiło naruszenie zasad należytej staranności i zachowania krytycyzmu, określenie granic ryzyka terapeutycznego i różnicowanie zaistnienia błędu medycznego od wystąpienia niepomysłnego skutku rozumianego jako niepowodzenie lecznicze [3]. Dla pełności oceny – zwłaszcza w aspekcie skutku prawnego-karnego działania błędnego – ważnymi są ustalenia mechanizmu i przyczyny zgonu, kwestie tak zwanej konkurencyjności przyczyn śmierci. Te ustalenia powinny być podparte wynikami badań pośmiertnych, tj. badania sekcyjnego uzupełnionego o badania histopatologiczne wycinków tkankowych narządów wewnętrznych, a nierzadko również badań toksykologicznych materiału biologicznego [6]. Organ procesowy oczekuje także określenia modelowego zachowania personelu medycznego w danej sytuacji klinicznej i podania pożądanego działania alternatywnego, mogącego odwrócić niepomysłny bieg zdarzeń z oceną realnych możliwości terapeutycznych oraz rokowania. Wśród innych

kwestii wymienić można ustalenia charakteru/rodzaju błędu medycznego, skutkowości nieprawidłowego postępowania z określeniem kwalifikacji prawno-karnej, podanie formy zaistnienia narażenia pacjenta na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu czy wreszcie wypowiedzenie się w zakresie istnienia związku przyczynowego pomiędzy działaniem lub zaniechaniem personelu medycznego a ujemnym skutkiem zdrowotnym, jaki zaistniał [21, 22, 27, 28].

NOWE WYZWANIA I ZAGROŻENIA STOJĄCE PRZED BIEGŁYMI

W ostatnich latach przed opiniującymi biegłymi/zespołami biegłych pojawiły się nowe wyzwania w obszarze medycyny klinicznej. Należą do nich: chirurgia plastyczna i medycyna estetyczna, chirurgia małoinwazyjna z coraz powszechniej stosowanymi metodami laparoskopowymi, wprowadzane nowe techniki operacyjne, transplantologia, „sztuczne narządy,” medycyna ratunkowa, intensywna terapia, neonatologia, implantologia i protetyka stomatologiczna. Dynamiczny rozwój i technicyzacja medycyny, zintensyfikowanie leczenia nakazują podjęcie rewizji i aktualizacji dotychczasowych poglądów dotyczących oceny rokowania i szans terapeutycznych. Problemem opiniodawczym jest także zawężanie i uszczegółowienie specjalizacji klinicznych oraz powszechna standaryzacja działań medycznych, wprowadzenie zaleceń, wytycznych czy rekomendacji przez towarzystwa medyczne lub zespoły ekspertów. Opiniowanie dotyczące postępowania medycznego, opierające się zasadniczo na realizacji zalecanych procedur diagnostyczno-terapeutycznych bez uwzględnienia innych czynników mających wpływ na funkcjonowanie lekarza, jak i szerszych uwarunkowań organizacyjnych w obszarze ochrony zdrowia może skutkować przyjęciem błędnych czy wręcz krzywdzących personel medyczny ocen/opinii/stanowisk.

Oddzielnym problemem, z jakim spotykamy się w trakcie opiniowania jest przesuwanie się górnej granicy wieku pacjentów, wobec których miano dopuścić się błędnych działań diagnostyczno-terapeutycznych skutkujących śmiercią względnie narażeniem na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu. Opiniowanie w sprawach dotyczących oceny postępowania lekarskiego wobec pacjentów w wieku podeszłym lub starszym, dotkniętych wielochorobowością o znacznym stopniu zaawansowania, schorzeniami charakteryzującymi się przewlekłością i wyjściowo niepomyślnym rokowaniem, obłożnie chorych, pacjentów zakładów opiekuńczo-leczniczych – jest skrajnie trudne. Zazwyczaj brak jest możliwości ścisłego wnioskowania i formułowania opinii kategorycznej, która zadawałaby organ procesowy. W tych przypadkach niezwykle istotnym zadaniem biegłego jest oddzielenie negatywnego skutku zdrowotnego będącego bezpośrednią konsekwencją zaniechania lub działania nieprawidłowego [30, 31]. Dla przyjęcia odpowiedzialności prawno-karnej konieczne jest bowiem wykazanie, że skutkiem błędnego postępowania lekarskiego było co najmniej istotne, znaczące zwiększenie stopnia zagrożenia i niebezpieczeństwa

zdrowotnego w rozumieniu zdynamizowania istniejącego schorzenia lub takie pogorszenie rokowania, względnie pomniejszenie szans terapeutycznych, które spowodowało przeniesienie konkretnego pacjenta w stan bardziej niebezpieczny od tego, w którym wyjściowo się znajdował, a który to stan był konsekwencją istoty i naturalnego przebiegu choroby podstawowej. Powyższe przyjęcie musi zawierać się w dyspozycji kodeksowej art. 160 K.k. tj. wyczerpywać znamiona bezpośrednio narażenia na niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu [13, 18–20, 24].

Należałoby także podjąć dyskusję nad możliwością wykorzystania opinii medyczno-sądowej dla innych celów niż bieżące potrzeby toczącego się postępowania procesowego – np. w celu profilaktyki błędów medycznych i poprawy jakości udzielanych świadczeń zdrowotnych.

NIETYPOWE ZAGROŻENIA

Oprócz oczekiwań ze strony organu procesowego i nowych wyzwań obserwujemy także „nietypowe” zagrożenia, które w niedalekiej przyszłości będą miały albo już mają znaczenie w odniesieniu do charakteru i rodzaju toczących się postępowań karnych lub cywilnych. Jednym z nich jest dalsze umocnienie się prawa w medycynie i zmiana, przeorientowanie kierunku, w orzecznictwie cywilnym z podkreśleniem narastających żądań z tytułu naruszenia praw pacjenta, w tym prawa do zapewnienia właściwego standardu (jakości) opieki medycznej [8–10]. Niestety wśród lekarzy obserwujemy nadal brak dostatecznej świadomości dotyczącej odpowiedzialności prawnej i konsekwencji za podejmowane nieprawidłowe działania czy zaniechania.

Wskutek nadmiernie wygórowanych oczekiwań, wręcz żądań organu procesowego, zaciera się dotychczasowa ścisła zasada obowiązująca w opiniowaniu medyczno-sądowym, opiniowania z pozycji *ex ante*, a nie *ex post*.

Kolejnym problemem jest znaczący spadek liczby sekcji patomorfologicznych – co skutkuje u części biegłych (także niektórych uniwersyteckich zakładów medycyny sądowej) odmową opiniowania w przypadku, kiedy nie przeprowadzono sekcji zwłok i nie ustalono w sposób bezsporny przyczyny i mechanizmu śmierci pacjenta [26].

Natomiast od drugiej połowy 2016 roku obserwujemy w Zakładzie Medycyny Sądowej SUM w Katowicach zwiększoną liczbę zleczanych przez prokuratury sądowo-lekarskich sekcji zwłok pacjentów, którzy zmarli w szpitalach lub w nieodległej przeszłości mieli do czynienia z lekarzem/zakładem ochrony zdrowia czy interwencją zespołu ratownictwa medycznego. Jakkolwiek sekcje takie powinny być wykonywane przez patomorfologów, to z uwagi na wszczęte postępowania wyjaśniające z podejrzeniem błędu medycznego i możliwości popełnienia przez lekarzy leczących przestępstwa nieumyślnego spowodowania śmierci, przypadki takie kierowane są obecnie do zakładu medycyny sądowej. W ostatnim czasie liczba tego typu przypadków wzrosła kilkukrotnie i obecnie odsetek takich sekcji wynosi około 20%.

Opiniowanie to działalność usługowa, co powoduje, że powstają liczne pracownie, instytuty lub biura ekspertyz, pracownie usług kryminalistycznych – oferujące wydawanie opinii medycznych w korzystnych, konkurencyjnych cenach i terminie. Rodzi się jednak pytanie o jakość merytoryczną tych usług.

MOŻLIWOŚCI I OGRANICZENIA

Możliwości opiniodawcze zakładów medycyny sądowej w Polsce są mocno ograniczone, zakłady osiągnęły już maksimum wydolności. Zatrudniają one bądź współpracują z około 120 specjalistami medycyny sądowej. Zważywszy na zasady zatrudniania, które jest limitowane pensum dydaktycznym, nie ma realnej szansy na poprawę tego stanu co najmniej przez najbliższe kilka lat, co wynika również z trybu kształcenia specjalizacyjnego, możliwości realizacji staży specjalizacyjnych oraz liczby miejsc specjalizacyjnych. Opinie instytucjonalne są niewątpliwie droższe, obciążone narzutem (jego wysokość w różnych uniwersytetach medycznych w kraju wynosi od 20 do nawet 50%), zaś ogrom bieżących obowiązków zawodowych dydaktyczno-naukowych i trudności w pozyskaniu konsultantów powodują wydłużenie terminów realizacji postanowień, a bardzo często stanowią argument odmowy przyjęcia sprawy do opiniowania [27].

Ważne jest pytanie o możliwości wzmocnienia etatowego uniwersyteckich zakładów medycyny sądowej. W tym obszarze nie znajdujemy jednak jako środowisko wsparcia ze strony Prokuratury Generalnej, Ministerstwa Sprawiedliwości ani Ministerstwa Zdrowia, jak również lokalnych władz samorządowych. Organy wymiaru sprawiedliwości postrzegają zakłady medycyny sądowej jako jednostki dysponujące przygotowanymi do ich potrzeb w pełni dyspozycyjnymi biegłymi z zakresu medycyny sądowej, a ich ograniczone możliwości wykonawcze usiłują zwiększyć, stosując środki dyscyplinujące, co z przyczyn oczywistych niczego nie jest w stanie zmienić. Jednocześnie, mimo stopniowego pogarszania się przez wiele lat dostępu do biegłych z zakresu medycyny sądowej, sądy, prokuratury i policja nie podjęły dotychczas żadnych konkretnych działań wspierających nasze usiłowania zmierzające do zwiększenia liczby chętnych do specjalizowania się w tej dziedzinie i utworzenia dla nich stanowisk pracy w zakładach medycyny sądowej – także nie uniwersyteckich. Pomimo istniejących miejsc specjalizacyjnych, nie obserwujemy znaczącego zainteresowania wśród młodych lekarzy otwarciem specjalizacji w dziedzinie medycyny sądowej. Przyczyn tego stanu z pewnością jest wiele, wśród zasadniczych wskazać można brak gwarancji zatrudnienia, relatywnie niski prestiż, dużą odpowiedzialność prawną związaną z realizacją czynności medyczno-sądowych, niskie stawki wynagrodzenia czy brak ochrony prawnej.

ZALETY OPINII INSTYTUCJONALNEJ

Wśród zalet dopuszczenia dowodu z opinii instytucjonalnej można wymienić: jest ona zespołowa, kompleksowa, sporządzoną przez jednostkę organizacyjną uczelni medycznej przy udziale specjalistów o najwyższych kwalifikacjach, wiedzy i doświadczeniu. Dzięki „instytucji kontroli wewnętrznej” istnieje znacząco mniejsze ryzyko, że opinia

będzie dotknięta wadami, takimi jak jej wewnętrzna sprzeczność czy niespójność [23, 27, 28]. Powołując do wydania opinii uniwersytecki zakład medycyny sądowej, organ procesowy może skuteczniej i łatwiej dyscyplinować biegłych, stosując środki porządkowe, grzywnę na kierownika jednostki bądź nawet rektora uczelni. W wyobrażeniach organu procesowego uczelnia medyczna powinna skutecznie zapewnić dostępność lekarzy wszystkich specjalności, gotowych do podjęcia się obowiązku i pełnienia roli biegłego. Dalej można podać również zaufanie do takiej opinii i zespołu, który ją sporządził, co może być zgodne z oczekiwaniami społecznymi i wnioskami stron, preferujących powołanie instytutu naukowego lub jednego zespołu opiniującego aniżeli dowodu z opinii kilku czy nawet kilkunastu biegłych indywidualnych. Takie stanowisko ma również znaczenie dla tzw. ekonomiki procesowej, upraszczając procedurę pozyskania kompleksowej wielospecjalistycznej zespołowej opinii medyczno-sądowej w sprawach błędu medycznego.

ZAKOŃCZENIE

Przedstawione w pracy kwestie z obszaru opiniowania medyczno-sądowego w sprawach błędu medycznego potwierdzają złożoność tematyki i skomplikowany jej charakter. Zwracając szczególną uwagę na znaczenie dowodowe/wartość procesową opinii biegłego z zakresu medycyny, zauważamy obiektywne trudności, na które napotyka organ procesowy na etapie powołania zespołu biegłych, a następnie przy ocenie rzeczywistej przydatności opinii jako dowodu w sprawie. Obserwuje się trudności w pozyskaniu kompetentnego zespołu opiniującego, który byłby chętny w oczekiwanym i satysfakcjonującym organ procesowy terminie sporządzić opinię. Wprowadzone nowelizacje Kodeksu Karnego z zagrożeniem wysokiej kary za „nieumyślne wydanie fałszywej opinii” nie sprzyja poprawie sytuacji na rynku opiniodawczym. Brak rozwiązań o charakterze systemowym, w tym oczekiwanej od wielu lat ustawy o biegłych w sytuacji wzrastającej liczby spraw, ich stopnia i skomplikowania, ale także oczekiwań społecznych, nie dają podstaw do optymizmu. Istnieje realne zagrożenie dalszego pogorszenia jakości opiniowania medyczno-sądowego. Uprawnionym wydaje się twierdzenie, że bez odpowiedniego wsparcia Ministerstwa Sprawiedliwości i bezpośrednio zainteresowanych organów sytuacja ta nie poprawi się. Uniwersyteckie zakłady medycyny sądowej są niewydolne przede wszystkim ze względu na niedostatki kadrowe, co powoduje, że zmuszone są do odmawiania przyjęcia spraw do opiniowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Jurek T. Opiniowanie sądowo-lekarskie w przypadku narażenia na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, rozprawa habilitacyjna. Wrocław: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich; 2013
2. Zdzisław M. Opiniowanie sądowo-lekarskie w przestępstwach przeciwko zdrowiu. Warszawa: Wolters Kluwer Poland; 2010
3. Wilmonska-Pietruszyńska A. Opiniowanie sądowo-lekarskie 8th edn. Wrocław: Elsevier Urban&Partner; 2013

4. Jurek T. Opiniowanie sądowo-lekarskie w przestępstwach przeciwko zdrowiu. Wrocław: Wolters Kluwer Poland; 2010
5. Zdzisław M. Błąd medyczny: odpowiedzialność etyczno-deontologiczna i prawna lekarza. 2 nd edn. Kraków: Zakamycze; 2001
6. Dzida J. Granice kompetencji medyka sądowego przy współopiniowaniu z lekarzami innych specjalności. Arch Med Sąd Krym. 1996;46:187-190
7. Kunz J. Błąd w opiniach sądowo-lekarskich w sprawach przestępstw przeciwko życiu i zdrowiu. Prawo i Medycyna (online) 2004;16(3):56-70
8. Kodeks Etyki Lekarskiej
9. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry z dnia 5 grudnia 1996, Dz.U. 1997 nr 28 poz. 152 ze zm.
10. Ustawa o prawach pacjenta i rzeczniku praw pacjenta z dnia 6 listopada 2008, Dz.U. 2009 Nr 52 poz. 417 ze zm.
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania, Dz.U 2015 poz. 2069
12. Kabiesz-Neniczka S. Opiniowanie sądowo-lekarskie w sprawie błędu lekarskiego w materiale Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Śląskiej AM w Katowicach. Arch Med Sąd Krym 2000;50:49-56.
13. Ustawa Kodeks Karny z dnia 6 czerwca 1997, Dz.U. 1997 nr 88, poz. 553 ze zm.
14. Kalinowski S. Biegły i jego opinia. Warszawa: Wydaw. Centralnego Laboratorium Kryminalistycznego, 1994
15. Grzeszczyk W. Rola opinii biegłego w postępowaniu karnym. Prok i PR. 2005;6:22-27
16. Świątek B. Granice zgody biegłego na zakres zleczanych czynności opiniodawczych. Post Med Sąd Krym 1997;3:173-177.
17. Jurek T, Maksymowicz K. Opiniowanie sądowo-lekarskie a ustalanie narażenia na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu. Arch Med Sąd Krym. 2005;55:66-74.
18. Liszewska A. Odpowiedzialność karna za błąd w sztuce lekarskiej. Kraków: Zakamycze, 1998.
19. Marek Z, Plac-Bobula E. Klasyfikacja błędu medycznego Arch Med Sąd Krym. 1994;44:197-201
20. Rutkowski S. Wybrane zagadnienia z zakresu odpowiedzialności karnej lekarza. Prok i PR. 1999;9:71-91
21. Kunz J. Niektóre przyczyny rozbieżności stanowisk i biegłych lekarzy w opiniowaniu sądowo-lekarskim. Arch Med Sąd Krym. 1992;42:38-60
22. Kunz J, Bajak D. Rozbieżności o błąd opiniodawczy w opiniach kompetentnych biegłych z zakresu medycyny sądowej. Arch Med Sąd Krym. 1998;48:209-215
23. Baran E. O wydawaniu opinii w sprawach o błąd lekarski w postępowaniu karnym. Arch Med Sąd Krym. 1998;48:221-225
24. Baran E. Przesłanki odpowiedzialności karnej lekarzy w sprawach o błąd lekarski. Arch Med Sąd Krym. 1996;46:253-259
25. Jaegermann K. Opiniowanie sądowo-lekarskie (eseje o teorii). Warszawa: Wydawnictwo Prawnicze, 1991
26. Teresiński G, Mądro R. Ocena prawidłowości postępowania medycznego w przypadkach, gdy nie wykonano badania pośmiertnego. Post Med Sąd Krym. 2001;6:103-110
27. Głazek A. Opiniowanie sądowo-lekarskie i jego znaczenie w świetle potrzeb prawnych. Arch Med Sąd Krym. 2007;57:184-188
28. Tomaszewski T. Dowód z opinii biegłego w procesie karnym. Kraków: Instytut Ekspertyz Sądowych, 2000
29. Widła T. Ocena dowodu z opinii biegłego. Katowice: Uniwersytet Śląski; 1992
30. Piotrowska I. Pozycja i rola biegłego sądowego w świetle oczekiwań organu procesowego. Arch Med Sąd Krym. 2007;57:196-199
31. Ustjanicz B. Pozycja i rola biegłego medyka sądowego w świetle oczekiwań organu procesowego. Arch Med Sąd Krym. 2007;57:189-192
32. Raszeja S. Pytania stawiane medykom sądowym. Prok i PR. 2012;1:146-158
33. Eichstaedt K. Znaczenie opinii prywatnej w postępowaniu karnym. Prok i PR. 2016;4:90-98
34. Gurgul J. Spojrzenie prokuratora na medycynę sądową. Prok i PR. 2002;1:139-145
35. Raport Najwyższej Izby Kontroli „Funkcjonowanie biegłych w wymiarze sprawiedliwości”, Warszawa, dn. 21.07.2015

ADRES DO KORESPONDENCJI**Mateusz Wilk**

ul. Ondraszka 13a, 41-707 Ruda Śląska

tel. 665759802

e-mail: mat1993wil@gmail.com

Nadesłano: 25.02.2017**Zaakceptowano:** 02.08.2017

KLUCZOWE SKŁADNIKI MINERALNE ISTOTNE W NIEDOCZYNNOŚCI TARCZYCY Z UWZGLĘDNIENIEM CHOROBY HASHIMOTO – ROLA I WYSTĘPOWANIE W ŻYWNOŚCI

KEY MINERALS SIGNIFICANT FOR HYPOTHYROIDISM INCLUDING HASHIMOTO'S THYROIDITIS - FUNCTION AND PRESENCE IN FOOD

Anna Kowalczyk, Magdalena Zegan, Ewa Michota-Katulska

ZAKŁAD ŻYWIENIA CZŁOWIEKA, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Choroby tarczycy należą do najczęściej występujących schorzeń gruczołów dokrewnych. Szczególną uwagę zwraca się na rosnącą zapadalność na schorzenia gruczołu tarczowego o podłożu autoimmunologicznym, w tym na chorobę Hashimoto. Głównym sposobem leczenia jest doustna suplementacja hormonów tarczycy. Jednakże w piśmiennictwie zwraca się szczególną uwagę na wspomaganie terapii dietą bogatą w składniki istotne dla prawidłowego funkcjonowania tego narządu.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Hashimoto, składniki mineralne, żywność

ABSTRACT

Thyroid diseases belong to the most common disorders of the ductless glands. Particular attention is paid to the growing morbidity of autoimmune affliction of the thyroid gland, including Hashimoto's thyroiditis. The main method of treatment is an oral substitution of thyroid hormones. However, the literature pays particular attention to supporting therapy with a diet rich in components essential for the proper functioning of this organ.

KEY WORDS: Hashimoto's thyroiditis, minerals, food

Wiad Lek 2017, 71, 4, 778-783

WSTĘP

Choroby gruczołu tarczowego są najczęściej występującymi zaburzeniami dotyczącymi gruczołów dokrewnych [1]. Zgodnie z doniesieniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – *World Health Organization*), ponad 200 mln ludzi na świecie cierpi na wole, czyli nadmierny rozrost gruczołu tarczowego. Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego z 2014 r., u ponad 12% dorosłej populacji Polski występowało jedno ze schorzeń tarczycy [2].

Niedoczynność tarczycy jest zespołem objawów chorobowych, które wywołane są przez niedobór, a także całkowity brak hormonów tarczycy (HT). W wyniku tego dochodzi do zaburzenia wytwarzania i wydzielania trójiodotyroniny (T_3) oraz znacznie częściej tyroksyny (T_4) [1].

Do schorzeń, które mogą przyczyniać się do niewydolności gruczołu tarczowego należą na przykład: ostre zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy (choroba Quervaina), a także autoimmunologiczne procesy zapalne tego gruczołu. Do tych ostatnich zaliczyć można chorobę Hashimoto [3], opisaną w 1912 roku i nazwaną od imienia swojego odkrywcy, która wyróżnia się intensywnymi naciekami limfocytarnymi, przy czym przeważają głównie limfocyty Th1. Powoduje to rozplętkowanie tkanki łącznej oraz metaplastację onkocytarną tyreocytów.

W Polsce obserwuje się ciągle i stabilnie zwiększający się wzrost nowych zachorowań na schorzenia z zakresu niedoczynności tarczycy [4], dlatego też tak istotne jest odpowiednio szybkie ich diagnozowanie oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia, mającego na celu nie tylko wyrównanie hormonalne chorego, ale także poprawę jego jakości życia. W dokonaniu tego, ogromną rolę odgrywa prawidłowo zbilansowana i ułożona pod kątem konkretnych składników dieta.

W artykule scharakteryzowano kluczowe, wybrane składniki mineralne istotne dla funkcjonowania tarczycy, ze szczególnym uwzględnieniem choroby Hashimoto, oraz ich występowanie w żywności w świetle najnowszych doniesień naukowych.

WYBRANE ISTOTNE SKŁADNIKI DIETY W NIEDOCZYNNOŚCI TARCZYCY Z UWZGLĘDNIENIEM CHOROBY HASHIMOTO

ŻELAZO

Żelazo to istotny mikroelement dla osób cierpiących na zaburzenia funkcji tarczycy, ponieważ wchodzi w skład enzymu nazywanego tarczycową peroksydazą jodującą.

ca. Odpowiednia ilość żelaza w ustroju jest warunkiem koniecznym do prawidłowego funkcjonowania tego enzymu, a tym samym, do niezaburzonej pracy gruczołu tarczowego [5]. Dzięki ciągłej, sprawnej pracy enzymu peroksydazy tarczycowej dochodzi do aktywacji cyklu przemian tyreoglobuliny w tyroksynę i trójjodotyroninę. Dodatkowo pierwiastek ten ma również złożony wpływ na prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego. Do najdokładniej opisanych powiązań należy wprost proporcjonalna zależność pomiędzy stężeniem żelaza w organizmie, a aktywacją i namnażaniem się limfocytów, jak również udział makrofagów w metabolizmie ustrojowej puli tego pierwiastka [6].

Z uwagi na fakt, iż prawidłowe działanie tarczycy, jak również odpowiednie poziomy stężenie T_3 i T_4 w ustroju są ściśle związane z odpowiednim stężeniem żelaza we krwi, niepożądany jest stan niedoboru tego mikroelementu. Powoduje on spowolnienie tempa syntezy hormonów tarczycowych oraz spadek wydajności procesu konwersji T_4 w T_3 . Także zmniejszenie stężenia żelaza we krwi przyczynia się do zwiększenia syntezy (w wyniku obniżenia aktywności hemu) [7] i uwalniania do krwioobiegu TSH, jak również zwiększenia objętości całego gruczołu [5]. Ponieważ limfocyty pobierają z transferryny jony żelaza potrzebne im do proliferacji, niedobór tego składnika w ustroju sprawia, iż wysycenie nim transferryny ulega znacznemu obniżeniu do poziomu, przy którym jego ilość jest niedostateczna do prawidłowego zajścia procesów podziału. Konsekwencją tego jest obniżenie ogólnej odporności organizmu [8].

Następstwem wyczerpania się rezerw ustrojowych żelaza jest jawna niedokrwistość z niedoboru żelaza (IDA – *Iron Deficiency Anemia*). Schorzenie to diagnozowane jest nawet u ponad 60% pacjentów z niedoczynnością gruczołu tarczowego [9] i stanowi poważny problem, również wśród chorych na limfocytarne zapalenie tarczycy.

Według danych z 2006 roku [10] ze zjawiskiem niedoboru zarówno żelaza, jak i jodu jednocześnie zmagają się około 30% całej populacji świata. Wynika z tego, że problem niedoboru żelaza jest bardzo rozpowszechniony i wymaga odpowiednio podjętych starań przeciwdziałania jemu. W badaniu interwencyjnym Zimmermanna i wsp. [11] dzieci w wieku szkolnym cierpiące na wole endemiczne podzielono na dwie grupy. Pierwszą z nich stanowiły dzieci chore na IDA (n=53), a drugą z nich bez IDA (n=51). Interwencją w tym badaniu było podawanie dzieciom z obu grup 200 mg jodu w postaci jodowanego oleju. Zauważono, że grupę dzieci z IDA charakteryzował niedobór masy ciała, a także zwiększone stężenie TSH w płazmie krwi. Po upływie 15 oraz 30 tygodni obserwacji zarejestrowano zmniejszenie objętości gruczołu tarczowego, jak również normalizację stężeń zarówno TSH, jak i T_4 w tej grupie dzieci, która charakteryzowała się prawidłowym stężeniem żelaza we krwi. Wyniki te były istotne statystycznie ($p<0,001$) w odniesieniu do grupy kontrolnej z IDA. Obrazują one jasno, że nieprawidłowości w gospodarce żelazem bardzo utrudniają wyrównanie hormonalne pacjenta, także przy prawidłowych stężeniach innych, kluczowych dla tarczycy mikroelementów. Z badań Sadowskiej i wsp.

[12] wynika, iż średnie spożycie tego pierwiastka wśród kobiet chorych na Hashimoto było na poziomie $9,57\pm 0,23$ mg/dobę, co realizowało zaledwie 72% normy zalecanego spożycia na ten składnik.

Nadmiar żelaza w ustroju może być równie niebezpieczny, jak jego niedobór. Zbyt duże wysycenie organizmu pierwiastkiem powoduje inhibicję procesów proliferacyjnych limfocytów w wyniku całkowitego wysycenia transferryny i deficyt transferryny wolnej od tego mikroelementu. Kompleksy żelazo-transferryna stanowią istotną rolę w procesie dojrzewania limfocytów, dlatego też zachowanie odpowiedniego ich poziomu jest kluczowe dla utrzymania optymalnego tempa syntezy limfocytów T [8].

Podchodząc do niedoboru żelaza zupełnie inaczej (traktując je jedynie jako substancja niezbędna do prawidłowego funkcjonowania gruczołu tarczowego), niekiedy rekomendowana jest suplementacja tym pierwiastkiem według wytycznych zlecanych przy klinicznym leczeniu anemii mikrocytarnej. Jest to według badaczy istotne ze względu na fakt, iż niedobory żelaza w ustroju, oprócz skutecznego obniżania sprawności samego gruczołu, mogą nasilać skutki niedoboru jodu [13].

Źródłem żelaza hemowego są produkty zwierzęce: mięso, głównie podroby, ryby i drób i żółtka jaj. Roślinne produkty o wysokiej zawartości żelaza niehemowego to: produkty zbożowe z pełnego przemiału, gruboziarniste kasze, makarony razowe, a także warzywa zielone, boćwina, pietruszka, burak i suszone owoce. Należy przy tym pamiętać, iż żelazo hemowe wchłania się w 20% w sposób niezależny od innych składników żywności, w odróżnieniu od żelaza niehemowego, który przyswajany jest w zaledwie 5%, a na ten proces wpływają towarzyszące składniki żywności. Jego absorpcję zwiększa witamina C, niskie pH soku żołądkowego czy obecność pełnowartościowego białka i niektórych aminokwasów, jak: lizyna, histydyna. Zmniejszenie bioprzyswajalności żelaza roślinnego powodują związki antyodżywcze, tj. kwas fitynowy, szczawiovowy, a także fosforany, białka serwatkowe mleka oraz niektóre składniki mineralne: Ca, Mn, Cu, a także metale ciężkie, jak: Pb, Cd.

CYNK

Cynk pełni wiele istotnych funkcji w ustroju, dlatego też we współczesnym piśmiennictwie nie brakuje danych naukowych potwierdzających jego kluczowy wpływ na prawidłowe funkcjonowanie każdej komórki człowieka [14].

Wiązany jest z regulacją odporności i funkcjonowania układu immunologicznego [15]. Badacze [8, 16] podkreślają jednak jego złożone oddziaływanie. Pierwiastek ten wywołuje indukację adhezji monocytów do śródbłonna naczyń krwionośnych. Zwiększa to odpowiadź układu odpornościowego. Wykazano, iż niewielkie zaburzenia tego systemu są związane z deficytami cynku w ustroju, które to można szybko wyrównać przy pomocy odpowiedniej suplementacji.

Potwierdzeniem wszechstronnego działania cynku jest także udowodniony jego wpływ na funkcjonowanie gruczołu i kontrolę produkcji i wydzielania hormonów

tarczycy, głównie tyroksyny [17]. Składnik ten stanowi element białek receptorowych trójiodotyroniny, a spadek jego stężenie w organizmie powoduje defekt wiązania się T_3 do swego receptora [5]. Tak więc ogólnym skutkiem niedoboru cynku w organizmie jest obniżone stężenia hormonów tarczycy T_3 i T_4 we krwi, co prowadzi do rozwoju objawów niedoczynności tego narządu i obniżenia poziomu metabolizmu.

Wśród chorych z niewydolnością tarczycy bardzo istotnym elementem terapii jest kontrola pobrania cynku wraz ze zwykłą dietą, co związane jest z wpływem hormonów tarczycy na metabolizm tego mikroelementu i odwrotnie [5]. Ertrek i wsp. [18] zbadali poziom cynku u 201 dorosłych pacjentów (62 mężczyzn i 139 kobiet) z zaburzeniami gruczołu tarczowego, głównie autoimmunologicznymi schorzeniami narządu oraz wolem, a następnie przy zastosowaniu metod statystycznych połączyli je ze stężeniami hormonów tarczycy. Wykazali, iż u chorych z niepowiększoną tarczycą poziom cynku korelował dodatnio z fT_3 . U osób z wolem guzkowym objętość tarczycy była ujemnie związana ze stężeniem TSH i poziomami cynku w ustroju. Także u osób z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy poziom przeciwciał i cynku były skorelowane ujemnie. Wskazuje to na znaczący udział cynku w obrocie hormonami tarczycy w ustroju, a także na zależność pomiędzy wielkością stężenia cynku w surowicy, a objętością tarczycy i poziomem przeciwciał w schorzeniach z autoagresji dotyczących tego narządu.

Z powyżej przedstawionych względów ewentualna suplementacja cynkiem powinna być przeprowadzona z dużą ostrożnością. W sytuacji, gdy podawane są duże dawki w postaci suplementacji, taka terapia powinna być ograniczona czasowo [19]. W badaniach *in vitro* [16] wykazano, iż przewlekłe narażenie na wysokie stężenie cynku prowadzi do inhibicji funkcji limfocytów T, a także do produkcji $INF-\alpha$. Wynika z tego, iż nadmiar cynku działa immunosupresyjnie, czyli hamująco, na układ odpornościowy człowieka. Jednakże, jak pokazują dalsze badania [20], zahamowanie funkcji układu immunologicznego może mieć pewne zastosowanie w leczeniu grup chorób z autoagresji, które niekiedy wymagają działań hamujących wobec niektórych limfocytów T.

Z uwagi na istotne znaczenie cynku dla prawidłowej funkcji gruczołu tarczowego oraz układu immunologicznego Borawska i wsp. [21] przeprowadzili badanie mające na celu oznaczenie tego pierwiastka we krwi 11710 pacjentek cierpiących na różnego typu schorzenia tarczycy (12% badanych cierpiało na chorobę Hashimoto). Celem eksperymentu było także ustalenie w jakim stopniu stężenie cynku było zależne od nawyków żywieniowych. Wykazano, iż stężenie cynku we krwi obwodowej pacjentek było nieznacznie podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo stwierdzono, iż poziom te znacząco się różniły w zależności od miejsca zamieszkania pacjentek. U około 16% zanotowano stężenie cynku mniejsze niż wartości referencyjne, czyli poniżej 0,7 mg/L, a aż 31% badanych charakteryzowało się stężeniem tego mikroelementu na poziomie dolnej granicy normy. Autorzy badania pod-

kreślali fakt, iż zmniejszone stężenie cynku w surowicy krwi mogło być związane z procesem zapalnym toczącym się w gruczole tarczowym bądź też była to konsekwencja niewystarczającego spożycia tego pierwiastka wraz ze zwykłą dietą. Ci sami autorzy analizowali także spożycie składników mineralnych w dietach chorych na Hashimoto. Wykazali, że cynk w jadłospisach grupy badanej znajdował się średnio na poziomie $8,60 \pm 2,9$ mg/dobę. Oznacza to, iż były to wartości powyżej normy wyznaczonej na poziomie średniego zapotrzebowania w grupie (EAR). Jednakże naukowcy zwrócili uwagę na fakt, iż częstość niedostatecznego pobrania tego pierwiastka wraz z dietą była równie wysoka i wynosiła 27,1% [22].

Pokarmowymi źródłami cynku są głównie produkty odzwierzęce. W dużych ilościach znajduje się on w mięsie, mleku i jego przetworach, żółtkach jaj. Ponadto jego znaczne ilości występują w pełnoziarnistych produktach zbożowych oraz nasionach roślin strączkowych. Wchłanianie cynku z produktów roślinnych jest ograniczane, głównie przez nawozy fosforanowe i wapniowe, które uniemożliwiają pobór tego mikroelementu z gleby. Do substancji, które zwiększają wchłanianie tego pierwiastka z przewodu pokarmowego zaliczyć można: niektóre aminokwasy, pełnowartościowe białko, witamina B1 oraz C i kwasy cytrynowe. Na inhibicję jego absorpcji mają wpływ żelazo roślinne, wapń i miedź, a także substancje antyodżywcze.

SELEN

Selen również należy do składników istotnych dla prawidłowego funkcjonowania gruczołu tarczowego ze względu na jego funkcje, jakie spełnia w ustroju:

- zwalcza wolne rodniki i opóźnia procesy starzenia,

- jest składnikiem budulcowym wielu selenobiałek i enzymów, tj.: reduktazy tioredoksyny, syntetazy selenofosforanowej,

- warunkuje prawidłową odpowiedź immunologiczną [14, 19, 23, 24].

Jest bardzo aktywnym przeciwutleniaczem. Jego biodostępność specyficzną mierzy się za pomocą aktywności peroksydazy glutationowej – enzymu, którego pierwiastek ten jest głównym składnikiem. Aktywność Se jest bardzo podobna, porównując pochodzenie z różnych związków i mieści się w zakresie (50–80%). Nadmiar selenu jest przypuszczalnie wbudowywany do białek, lecz nie poznano jeszcze metabolicznej funkcji tego połączenia.

Gruczoł tarczowy charakteryzuje się dużym stężeniem selenu w swojej strukturze [25, 26]. Poziom ten utrzymywany jest przez organizm nawet w warunkach jego niedoboru. Białkowa pochodna selenu – selenocysteina jest składnikiem niezbędnym dla prawidłowego funkcjonowania enzymów biorących udział w metabolizmie hormonów tego gruczołu: peroksydazy glutationowej, reduktazy tioredoksyny, a także syntetazy selenofosforanowej i znacznej ilości innych selenobiałek, których funkcje nie są wciąż do końca poznane [14]. Pod koniec XX wieku odkryto, iż w centrum aktywnym enzymu 5'-dejodazy jodotyroninowej typu I (D1) znajduje się reszta selenocy-

steiny [27]. Ważna funkcja omawianego mikroelementu wynika z faktu, iż wymieniony enzym katalizuje reakcję konwersji hormonów tarczycy w tkankach obwodowych, a także w samym gruczole tarczowym [28].

Prawidłowa podaż selenu jest niezwykle istotna w przebiegu choroby Hashimoto, gdyż wpływa na poprawną odpowiedź układu immunologicznego. Mikroelement ten odpowiedzialny jest za wzrost namnażania się limfocytów T, wzmocnienie odpowiedzi odpornościowej na antygeny, jak również nasilenie aktywności komórek NK i limfocytów cytotoksycznych. Selen jest odpowiedzialny za spowolnienie procesów osłabiających odpowiedź immunologiczną, które wynikają ze starzenia się organizmu [8]. Niedostateczna podaż tego pierwiastka wraz z dietą przyczynia się do upośledzenia odpowiedzi komórkowej, a także funkcji limfocytów B. Zmniejszeniu ulega również aktywność wielu enzymów. Oprócz wymienionych powyżej, redukcja aktywności dotyczy również tych, które zaangażowane są w detoksykację obcych związków [14]. Niedobór selenu niekorzystnie wpływa na samopoczucie, behawioryzm i funkcje poznawcze osób cierpiących na chorobę Hashimoto. Potwierdza to duńskie badanie [29], w którym wśród pacjentów wypisywanych ze szpitala z rozpoznaniem hipotyreozy spowodowanej podłożem autoimmunologicznym, odnotowano większy współczynnik ponownych hospitalizacji z przyczyn depresji lub innych zaburzeń nastroju w porównaniu z grupą kontrolną.

W badaniach przeprowadzonych przez Sochę i wsp. [30] wykazano, iż wśród osób chorych na limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashimoto występowało znamienne mniejsze stężenie selenu we krwi obwodowej aniżeli u osób zdrowych. Średnia zawartość tego pierwiastka we krwi u osób z tą jednostką chorobową wynosiła $63,03 \pm 17,31 \mu\text{g/L}$, (norma na ten mikroelement to $70\text{--}140 \mu\text{g/L}$) [31]. Co więcej, wśród pacjentów cierpiących na chorobę Hashimoto (przy współwystępowaniu łagodnej niedoczynności tarczycy), którzy charakteryzowali się stężeniem selenu poniżej $80 \mu\text{g/L}$ zaobserwowano znacząco większe stężenie białek C-reaktywnych niż u chorych z mniejszego stopnia deficytami tego pierwiastka [32]. Jednocześnie warto zaznaczyć, iż nawyki żywieniowe pacjentów w zaledwie 10% wpływały na stężenie selenu w ustroju [30]. Murphy i wsp. [33] wskazali, iż największy wpływ na stężenie Se w organizmie mają produkty pochodzenia zwierzęcego, gdyż stanowią najlepsze źródło tego pierwiastka w diecie.

Zrealizowanie zapotrzebowania na selen jest niezwykle utrudnione, ze względu na dość małą zawartość tego pierwiastka w żywności. Największą jego ilością cechują się orzechy brazylijskie, gdyż w 100 g tego produktu zawiera się około $1917 \mu\text{g}$ selenu. Podobnie jak cynk, mikroelement ten znajduje się głównie w produktach mięsnych, jajach i podrobach. W mniejszym stopniu selen zawarty jest w produktach zbożowych z pełnego przemiału, kielkach zbożowych, otrębach i ziarnach. Śladowe jego ilości występują w warzywach i owocach. Uwzględniając zatem częstotliwość spożycia, a także ilości zwyczajowo spożywanych produktów, osoby na dietach wegetariańskich i wegańskich mogą być zagrożone niedoborami selenu.

JOD

Organizm ludzki zawiera 15–20 mg jodu (I) [5]. Zdecydowana większość, czyli aż 80% jodu zawartego w ustroju, znajduje się w tarczycy. Nie jest on syntetyzowany przez organizm człowieka i musi być dostarczony wraz z pożywieniem. Pobrany jod z osocza wychwytywany jest przez gruczoł tarczowy dzięki mechanizmowi zwanemu „pompą jodową”. Jod jest składnikiem niezbędnym do biosyntezy najważniejszych hormonów tarczycy: T_3 i T_4 , które są konieczne dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania mózgu, układu nerwowego, przysadki, układu mięśniowego, serca i narządów mięsaszowych.

Deficyty jodu powodują poważne zaburzenia funkcjonowania wielu układów i narządów. Niedobór tego pierwiastka prowadzi do niewystarczającej produkcji T_3 i T_4 , co początkowo objawia się zwiększonym stężeniem hormonu tyreotropowego (TSH), a następnie obniżeniem poziomu hormonów tarczycy. Dodatkowo deficyty jodu w organizmie skutkować mogą pogłębieniem niedoborów innych pierwiastków niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania gruczołu tarczowego, takich jak: witamina A, cynk, żelazo i selen [17].

Ścisły związek pomiędzy zawartością jodu w organizmie a objętością tarczycy zauważyli duńscy naukowcy w badaniu kohortowym przeprowadzonym na 4649 osobach [34]. Zaobserwowali oni, iż nawet bardzo łagodny deficyt tego mikroelementu przyczyniał się do zwiększenia objętości gruczołu tarczowego. Spożycie jodu natomiast korelowało ujemnie ze stężeniem tyreoglobuliny w surowicy krwi. Wynika z tego, iż oznaczenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy może być dobrym znacznikiem wysycenia organizmu jodem.

Z uwagi na istotne znaczenie zarówno dla prawidłowego funkcjonowania gruczołu tarczowego, jak i udziału w patogenezie choroby Hashimoto niezwykle ważne jest prawidłowe stężenie tego pierwiastka we krwi obwodowej. Naliwajko i wsp. [22] w swym eksperymencie zbadali poziom jodu wśród 96 pacjentek cierpiących na chorobę Hashimoto. Wykazali oni, iż średnie pobranie jodu wraz z dietą było na poziomie $0,105 \pm 0,05 \text{ mg/dobę}$. Ilość ta jest zbliżona do wartości spożycia jodu określonych w normach na poziomie średniego zapotrzebowania dla grupy (EAR – *Estimated Average Requirement*), które wynosi $0,095 \text{ mg/dobę}$ [22].

Zaleca się zapewnić odpowiednią podaż jodu, jak i dążyć do nieprzekraczania najwyższych tolerowanych poziomów spożycia, ponieważ zarówno niedobór, jak i nadmiar jodu może mieć niekorzystne działanie na organizm człowieka i funkcjonowanie gruczołu tarczowego. Nadmierne spożycie tego mikroelementu jest dobrze poznanym, środowiskowym czynnikiem predysponującym do rozwoju chorób o podłożu autoimmunologicznym dotyczących gruczołu tarczowego. W piśmiennictwie [35] wyróżnia się dwojakie działanie jodu. Po pierwsze wykazuje on znaczny wpływ na immunogenność tyreoglobuliny. W zależności od jego zawartości w organizmie, może stanowić od 0,1 do nawet 1% całkowitej masy tyreoglobuliny, która jest jednym z kluczowych antygenów o dużym znaczeniu

w przebiegu choroby Hashimoto [36]. Nadmierna ilość jodu potęguje immunoreaktywność tyreoglobuliny w wyniku oddziaływania na strukturę cząsteczki tego białka, jak również poprzez udział w procesie proteolizy i spichrzania w komórkach prezentujących antygen (APC – *Antigen Presenting Cell*) tyreoglobuliny, która staje się autogenem [35]. Po drugie, istnieje także hipoteza bezpośredniego wpływu nadmiaru jodu na tarczycę. Przewlekłe przyjmowanie dużych dawek tego pierwiastka skutkuje zmianami strukturalnymi narządu. Dochodzi do obrzęku mitochondriów, wzrostu liczby peroksyzomów i wtórnych lizosomów, a finalnie do apoptozy i martwicy komórek pęcherzykowych tarczycy. Zmiany te zaobserwowano przy dawkach jodu, które nie są osiągalne przy spożyciu opierającym się na zwyczajowej diecie [37].

Wprowadzenie profilaktyki jodowania soli kuchennej znacznie ograniczyły istniejące jeszcze w XX wieku populacyjne deficyty jodu w organizmie. Oprócz soli, dobrym źródłem jodu w diecie są ryby i skorupiaki pochodzenia morskiego, które dostarczają w zależności od gatunku od 10 do nawet 200 µg tego pierwiastka na 100 g produktu. W mleku i jego przetworach, a także w jajach zawartość jodu jest determinowana przez skład paszy zwierząt hodowlanych, dlatego też dzięki odpowiednim działaniom w tym sektorze powyższa grupa produktów spożywczych również może stać się dobrym źródłem pokarmowym jodu pozwalającym na realizację spożycia tego pierwiastka, pomimo ograniczenia spożycia soli kuchennej, zgodne z przyjętymi normami.

ZALECENIA ŻYWIENIOWE

Doustne przyjmowanie hormonów tarczycy powinno mieć miejsce rano, na czczo, około 30–45 minut przed spożyciem pierwszego śniadania. Leki te należy popić dużą ilością wody.

Żelazo niehemowe powinno być zawsze przyjmowane w obecności substancji ułatwiających jego wchłanianie. Warto więc łączyć warzywa o wysokiej zawartości Fe, z produktami obfitującymi w witaminę C, tj. papryką czerwoną, pietruszką, czy sokiem z cytryny. Aby obniżyć pH przygotowywanej żywności, można dodawać do żywności ocet jabłkowy czy balsamiczny. Należy zwiększyć spożycie produktów bogatych w witaminę C oraz w kwasy organiczne, np. cytrynowy (owoce cytrusowe). Substancje te zwiększają wchłanianie opisywanych mikroelementów wraz z dietą i przyczyniają się do prawidłowej realizacji norm spożycia tych związków.

Suplementów selenu i cynku nie powinno się przyjmować jednocześnie, gdyż zmniejsza się ich biodostępność.

Najszybszym sposobem na uzupełnienie niedoboru selenu jest spożywanie 1 sztuki orzecha brazylijskiego na dobę. Spożycie na tym poziomie realizuje dzienne zapotrzebowanie na ten pierwiastek.

Z diety należy wyeliminować produkty o działaniu antyodżywczym, które mogą uniemożliwiać wchłanianie ww. składników istotnych dla prawidłowego funkcjonowania tarczycy. Zaliczyć do nich możemy mocne napary

kaw i herbat (szczególnie spożywane w trakcie posiłku), orzeszki ziemne, dużej ilości warzyw krzyżowych i nasion roślin strączkowych, spożywanych w formie surowej lub bez odpowiedniej obróbki termicznej, która znacznie zmniejsza zawartość omawianych substancji w żywności.

PODSUMOWANIE

Najczęstszym schorzeniem autoimmunologicznym związanym z gruczołem tarczowym jest choroba Hashimoto, która dotyczy około 2% populacji. Dolegliwość ta często doprowadza do niewydolności tego narządu we wszystkich grupach wiekowych [23, 35].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w piśmiennictwie [1], z powodu różnego typu zaburzeń czynności gruczołu tarczowego cierpi około 22% polskiej populacji. Stopniowo zwiększająca się zapadalność na schorzenia gruczołu tarczowego spowodowała wzrost prac badawczych mających na celu ocenę skuteczności i wpływu leczenia żywieniowego chorób z tej grupy.

Leczenie niedoczynności tarczycy i choroby Hashimoto opiera się głównie na uzupełnianiu hormonów wydzielanych przez ten gruczoł. Główną substancją czynną leków jest lewotyroksyna. Jednakże coraz częściej pojawiają się informacje dotyczące roli poszczególnych składników diety w prawidłowym funkcjonowaniu i wydzielaniu gruczołu tarczowego. Do substancji tych zaliczyć można: żelazo, cynk, selen i jod. Wykazano, iż powyższe mikroelementy uczestniczą w syntezie, obrocie wewnątrzustrojowym i metabolizmie hormonów tarczycy. Co więcej, niektóre analizowane pierwiastki wspierają także funkcje układu odpornościowego, co jest szczególnie istotne w chorobach o podłożu autoimmunologicznym. Odpowiednie spożycie, oraz ewentualna suplementacja diety żelazem, cynkiem czy selenem – prowadzona na zalecenie i pod kontrolą lekarza – może dobrze wpłynąć nie tylko na wyrównanie hormonalne chorych i zmniejszenie stężenia przeciwciał charakterystycznych dla tej jednostki chorobowej, ale także na ustąpienie niektórych niekorzystnych jej objawów. Wiązać się to może z poprawą jakości życia chorych. Dlatego też wiedza z tego zakresu jest konieczna do prawidłowego prowadzenia terapii żywieniowej oraz wdrożenia niezbędnej suplementacji, które są realnym i skutecznym wsparciem leczenia farmakologicznego niedoczynności tarczycy.

PIŚMIENNICTWO

1. Łącka K. Choroby tarczycy. Diagnostyka i leczenie. Warszawa: PZWL, 2001; 6-23, 41-109, 152-155.
2. Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2014 roku. Warszawa: GUS, 2016, 67
3. Gawrychowski J, Jastrząb B. Choroby tarczycy i przytarczyc. Diagnostyka i leczenie, Warszawa: Medipage, 2014; 14-57, 121-136
4. Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2006 roku. GUS, Warszawa 2009; 100-121, Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. Warszawa: GUS 2011; 128-143
5. Stolińska H, Wolańska D. Składniki pokarmowe istotne w niedoczynności tarczycy. Żyw Człow Metab 2012;39(3): 221-229

- 6 Brock JH, Mulero V. Cellular and molecular aspects of iron and immune function. *Proc Nutr Soc* 2000;59:537-540
- 7 Zimmermann MB, Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 2002;12:867-878
8. Krzysik M, Biernat J, Grajeta H. Składniki odżywcze pożywienia a układ odpornościowy. *Adv Clin Exp Med* 2007;16(1):123-133
9. Kawicka A, Regulski-Błotnicki B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postępy Hig Dośw.* 2015;60(0):80-90
- 10 Zimmermann MB. The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:367-389.
11. Zimmermann M, Adou P, Torresani T et al. Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1):88-89
12. Sadowska J, Stawska A. Dietoprofilaktyka chorób współtowarzyszących niedoczynności tarczycy. *Bromat Chem Toksykol.* 2015;48(4):690-670
13. Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2009;9(3):277-294
14. Brzozowska A. Składniki mineralne. In: Gawęcki J (ed). *Żywność człowieka*, vol. 1. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2012:448, 240-255
15. Rink L, Kirchner H. Zinc— altered immune function and cytokine production. *J Nutr* 2000, 130, 1407S-1411S
16. Rink L, Gabriel P. Zinc and immune system. *Proc Nutr Soc* 2000 59:541-552.
17. Jarosz M, Stolińska H, Wolańska D. *Żywność w niedoczynności tarczycy*. Warszawa: PZWL, 2014
18. Ertrek S, Cicero AF, Caglar O et al. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)* 2010;9(3):263-268.
19. Peckenpaugh N, Gajewska D (eds). *Podstawy żywienia i dietoterapia*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner 2011;1:123-126
20. Wellinghausen N. Immunobiology of gestational zinc deficiency. *Brit J Nutr* 2001;85:S81-S86
21. Borawska MH, Markiewicz-Żukowska R, Dziemianowicz M, Socha K, Soroczyńska J. Wpływ nawyków żywieniowych i palenia papierosów na stężenie cynku w surowicy krwi u kobiet z chorobą Hashimoto. *Bromat Chem Toksykol* 2012;45(3):759-765.
22. Naliwajko SK, Markiewicz-Żukowska R, Sawicka E et al. Składniki mineralne w diecie pacjentek z chorobą Hashimoto, *Bromat Chem Toksykol* 2011;44(3):544-549.
23. Przybylik-Mazurek E, Hubalewska-Dydejczyk A, Huszno B. Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym. *Alergol Immunol* 2007;4:64-69.
24. Hubalewska-Dydejczyk A, Huszno B. Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym. *Alergol Immunol* 2007;4(3-4):64-69.
25. Falnoga I, Tusek-Znidaric M, Horvat M, Stegnar P. Mercury, selenium and cadmium in human autopsy samples from Idrija residents and mercury mine workers. *Environ Res.* 2000;84:211-218
26. Katoh Y, Sato T, Yamamoto Y. Determination of multielement concentrations in normal human organs from the Japanese. *Biol Trace Elem Res* 2002;90:57-70.
27. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, Koehle J. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;173:1143-1149.
28. Zagrodzki P. Znaczenie selenu w leczeniu choroby Hashimoto. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2014;68:1129-1137
29. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK et al. Increasing risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: a register based study. *Thyroid* 2005;15:700-707.
30. Socha K, Ziemiałowicz M, Omelaniuk WJ, Soroczyńska J, Borawska MH. Nawyki żywieniowe a stężenie selenu w surowicy u pacjentów z chorobą Hashimoto. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2012;93:824-827.
31. Neumeister B, Besenthal I, Liebich H. *Diagnostyka laboratoryjna*. Wrocław: Urban & Partner, 2001.
32. Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. Trace element levels in Hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res* 2008;123:1-7.
33. Murphy J, Hannon EM, Kiely M et al. Selenium intakes in 18-64-y-old Irish adults. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(5):402-408
34. Rasmussen L, Ovesen L, Buelow I et al. Relations between various measures of iodine intake and thyroid nodularity, and serum thyroglobulin. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1069-1076
35. Łącka K, Maciejewski A. Współczesne poglądy na temat etiopatogenezy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (choroby Hashimoto). *Pol Merk Lek* 2011;30:133-138.
36. Li HS, Jiang KY, Carayanniotis G et al. Modifying effects of iodine on the immunogenicity of thyroglobulin peptides, *J Autoimmun* 2007;28(4):171-177
37. Teng X, Shan Z, Teng W et al. Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure and autoimmunity in autoimmune - prone NOD.H-2h4 mice, *Clin Exp Med* 2009;9(1):51-60

ADRES DO KORESPONDENCJI:**Zakład Żywienia Człowieka**

Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Ciołka 27, 01-445 Warszawa
e-mail: mzezan@wum.edu.pl

Nadesłano: 25.04.2017

Zaakceptowano: 21.06.2017

ZABURZENIA CHODU I UPADKI W RÓŻNYCH RODZAJACH OTĘPIENIA

GAIT DISTURBANCES AND FALLS IN VARIOUS TYPES OF DEMENTIAS

Katarzyna Knast¹, Agnieszka Gorzkowska¹, Izabela Bieniek², Monika Rudzińska-Bar²

¹ KLINIKA NEUROREHABILITACJI KATEDRA NEUROLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI ŚUM, KATOWICE, POLSKA

² KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI ŚUM, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Otępienie jest zespołem objawów uszkodzenia wyższych funkcji korowych. Przyczyną otępienia jest choroba mózgu, najczęściej przewlekła i postępująca, która wywołuje upośledzenie funkcji poznawczych, co stanowi istotę zaburzeń. Obok postępujących -deficytów kognitywnych w przebiegu otępienia mogą także występować zaburzenia psychiczne, zaburzenia snu, napady padaczkowe, parkinsonizm i inne zaburzenia ruchowe. Upośledzenie chodu i upadki są poważnym problemem zdrowotnym wśród osób starszych, przyczyniają się do utraty mobilności oraz niezależności. Uwzględnienie analizy zaburzeń ruchowych w populacji tak zdrowych jak i rozwijających osłabienie poznawcze osób starszych, może pomóc we właściwym planowaniu terapii farmakologicznej oraz rehabilitacji dla tej grupy pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: otępienie, choroba Alzheimer'a, zaburzenia chodu

ABSTRACT

Dementia is a group of symptoms of damage of higher cortical functions. The causes of dementia include brain diseases, most often chronic and progressive, leading to cognitive impairment typical of these disorders. Apart from progressive cognitive deficits, dementias may coexist with mental disorders, sleep disorders, epileptic seizures, parkinsonism and other motor disorders. Motor disorders, including gait disturbances and falls, represent a serious challenge to the health of older adults and contribute to loss of mobility and independence. Analysis of motor disturbances in the population of healthy older adults and those with progressive cognitive impairment is likely to support effective planning of pharmacological therapies and rehabilitation for this group of patients.

KEY WORDS: dementia, Alzheimer's disease, gait disturbances

Wiad Lek 2017, 71, 4, 784-789

WPROWADZENIE

Zespół otępienny to zespół objawów wywołany chorobą mózgu, zwykle przewlekłą lub o postępującym przebiegu, charakteryzujący się klinicznie zaburzeniami wyższych funkcji korowych, takich jak: pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność do uczenia się, język i ocena [1]

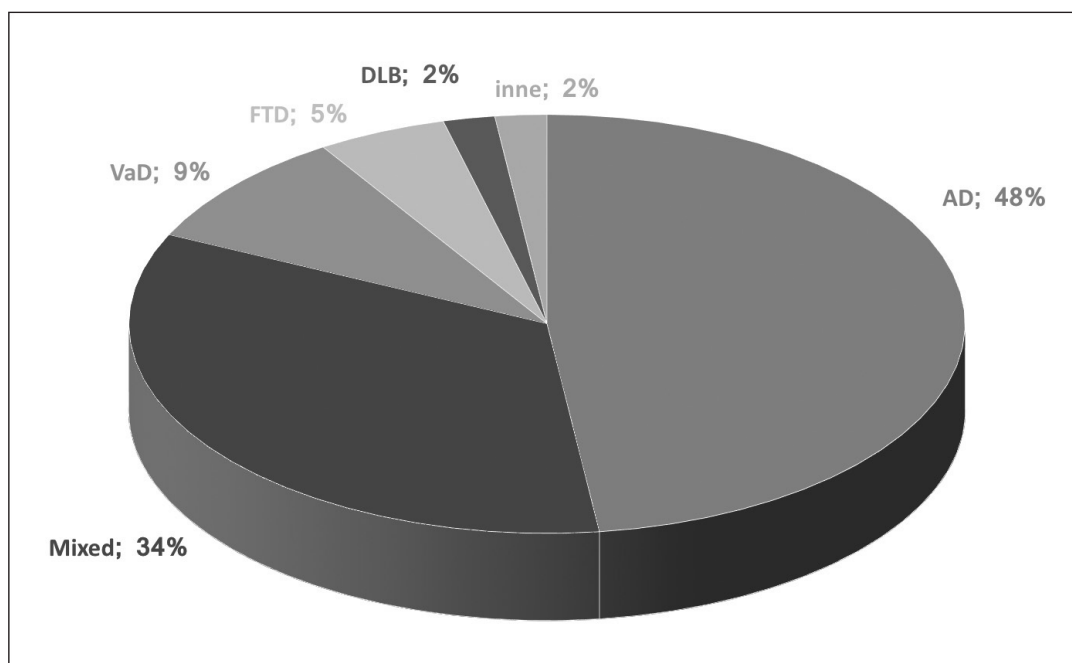
Szacuje się, że otępienie, niezależnie od etiologii, dotyczy w przybliżeniu 10% osób powyżej 65 r.ż. i 20% osób powyżej 75 r.ż [2]. Ocenia się, że w 2030 r. otępieniem będzie dotkniętych niemal 14 mln Europejczyków [3]. W Polsce różne postacie otępienia dotyczą około 500 tysięcy osób, w tym około połowę stanowią chorzy z chorobą Alzheimer'a (AD – *Alzheimer's disease*,) [2]. Inne choroby mózgu, będące przyczyną otępienia to m.in. choroba Parkinsona (PDD – *Parkinson's disease dementia*), otępienie z ciałami Lewy'ego (LBD – *Lewy body dementia*), zwyrodnienie czołowo-skroniowe i związane z nim otępienie czołowo-skroniowe (FTD – *Fronto-temporal dementia*), a także choroby naczyniowe mózgu prowadzące do otępienia naczyniopochodnego (VAD – *vascular dementia*,). Łagodne zaburzenie poznawcze (MCI – *mild cognitive impairment*,) definiuje się

jako stan kliniczny, w którym występuje osłabienie funkcji poznawczych, najczęściej pamięci, ale nie w tak znacznym stopniu, jak w przypadku otępienia [4] Procentowy rozkład poszczególnych etiologii otępienia przedstawiono na rycinie 1.

Profil zaburzeń funkcji poznawczych w poszczególnych otępieniach różni się między sobą. W AD od początku dominują zaburzenia pamięci i innych funkcji korowych, co przejawia się m.in. obecnością afazji, apraksji czy agnozji. Dla PDD i LBD charakterystyczne są zaburzenia funkcji wykonawczych, a dla FTD zaburzenia językowe i inne tzw. zaburzenia czołowe. Częścią obrazu klinicznego AD i innych otępień mogą być zaburzenia emocji, nastroju, zachowania, snu, napady padaczkowe, a wreszcie zaburzenia ruchowe [2, 4, 5].

CHÓD I JEGO ZABURZENIA

Chód jest złożoną aktywnością ruchową, na którą składają się liczne czynności układu nerwowego odpowiedzialne za lokomocję i równowagę [5]. Chodzenie jest nie tylko automatycznym zadaniem motorycznym, ale także procesem, zależnym od wielu funkcji poznawczych, takich



Ryc.1. Najczęstsze przyczyny otępienia (Feldman H et al. *Neuroepidemiology*.2003 Sep-Oct; 22(5):265-74).

jak orientacja i uwaga, które umożliwiają człowiekowi skuteczne poruszanie się w złożonych środowiskach i jednocześnie wykonywanie innych zadań podczas przemieszczania się [6].

Sprawność chodu u osób w starszym wieku ulega ogólnemu pogorszeniu. Składają się na to zarówno zmiany w zakresie funkcji układu nerwowego, jak i układu mięśniowo-szkieletowego [7, 8]. Mniejsza wydajność chodu u osób starszych wynika m.in. z zaburzeń funkcji poznawczych, w szczególności z zaburzeń funkcji wykonawczych [9]. Nie ma jednoznacznej definicji „zwykłego procesu starzenia”, co sprawia, że trudno jest wskazać, które niesprawności występujące w starszym wieku można uznać za konsekwencję starzenia się organizmu, a które za pochodną procesu patologicznego w przebiegu choroby [10, 11]. Wraz z procesem starzenia zmniejsza się szybkość chodu oraz wyrok, poszerza się podstawa chodu, zwiększa czas podparcia obunóżnego oraz zmienność chodu [11–14].

Zaburzenia chodu stanowią ważny problem społeczny wśród osób starszych, przede wszystkim z uwagi na swoje konsekwencje, tj. upadki, utratę niezależności, czy konieczność przebywania w domach opieki społecznej, a także śmierć [15–18]. Niektóre nieprawidłowości chodu są szczególnie związane ze zwiększonym ryzykiem upadków, np. powolny chód z zastyganiem w parkinsonizmie [19–21]. Zaburzenia chodu u zdrowych osób starszych wiążą się także ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia [22], a są powszechne tak u chorych z demencją, jak i z MCI [6, 14, 23–26]. Istnieją dowody na to, że już bardzo wczesne zaburzenia funkcji poznawczych wiążą się ze zwolnieniem chodu i niestabilnością, a także ze zwiększeniem ryzyka upadków [27]. Jednocześnie zmniejszenie szybkości chodu pojawiające wcześniej

w przebiegu otępienia może poprzedzać pogorszenie wyników w testach neuropsychologicznych [28–30].

Zmiany chodu w łagodnych zaburzeniach poznawczych

Pacjenci z MCI mają upośledzenie wielu parametrów chodu, takich jak: prędkość chodu, długość kroku, zmienność chodu, rytm, czas trwania fazy wykroku i czas trwania podparcia obunóżnego, w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej w tym samym wieku [46]. Pacjenci z amnestycznym MCI (tj. takim, w którym dominują zaburzenia pamięci) wykazują dłuższy czas trwania fazy wykroku, większą zmienność czasu i długości kroku niż badani z nieamnestycznym MCI. Powyższe dane wskazują na to, że osoby z amnestycznym MCI prawdopodobnie mają większą zmienność oraz uboższy schemat rytmiczny chodu, a dalej mniejszą kontrolę niż osoby z nieamnestycznym MCI. Zaburzenia chodu, takie jak chód czołowy lub parkinsonowski, są również częstsze w amnestycznym MCI [25]. W poszukiwaniu przyczyn tego zjawiska wskazano m.in. na istnienie związku pomiędzy obecnością naczyniowych czynników ryzyka (2 lub więcej), a następującą triadą: dysfunkcjami wykonawczymi, zaburzeniami chodu i objawami depresji wśród pacjentów z MCI [31]. W spektroskopii rezonansu magnetycznego i w badaniach wolumetrycznych wykazano związek pomiędzy niższymi wskaźnikami metabolizmu i objętością pierwszorzędowej kory ruchowej, a niewłaściwym wykonaniem czynności chodzenia, zarówno w warunkach pojedynczego, jak i podwójnego zadania u pacjentów z MCI. [18]. W badaniu Boripunktul i wsp. wykazano, że u osób z MCI występują zaburzenia równowagi podczas inicjacji chodu i nasilają się one dodatkowo podczas wykonywania podwójnego zadania [32]. W badaniach Montero-Odasso i wsp. wykazano z kolei m.in., że pacjenci z MCI, którzy wy-

konują jakieś zadanie podczas chodu (np. rozmawiają) mają zwiększone ryzyko upadków. Zmienność chodu podczas wykonywania podwójnego zadania (DT – *dual task*) jest markerem późniejszych upadków u starszych osób z MCI [33].

ZABURZENIA CHODU W OTĘPIENIACH

Częstość występowania i nasilenie zaburzeń chodu są zależne od rodzaju otępienia [34]. Zaburzenia chodu w otępieniu naczyniowym (VaD – *vascular dementia*) występują częściej we wczesnych stadiach choroby, podczas gdy pacjenci z AD zwykle nie wykazują wyraźnych zmian chodu aż do późniejszych etapów choroby [35]. W kilku badaniach dowiedziono, że powolny chód zapowiada pogorszenie funkcji poznawczych [29, 36] i progresję otępienia [35]. W badaniu Petterssona pacjenci z AD byli wolniejsi w podstawowych testach ruchowych (TUG – *Timed Up&Go*) i mieli gorsze wyniki w trakcie wykonywania DT podczas chodu w porównaniu z pacjentami z MCI i zdrową grupą kontrolną [37]. W jednym z badań wykazano, że niższa sprawność kończyn dolnych poprzedza wystąpienie otępienia naczyniowego, a w konsekwencji pogorszenie funkcji poznawczych [38]. W innym badaniu udokumentowano, że wykonywanie DT dla kończyn górnych może stanowić badanie przesiewowe dla rozpoznania AD w początkowych stadiach [39]. Postawiono również hipotezę, że zaburzenia funkcji poznawczych poprzedzają lub występują jednocześnie ze spowolnieniem chodu, ponieważ chód wymaga pełnych, złożonych i zintegrowanych procesów poznawczych [11, 40–41].

Zaburzenia chodu występują późno w rozwoju AD, podczas gdy w przypadku VaD są widoczne już we wczesnej fazie choroby lub nawet ją poprzedzają [42–43]. Ponadto osoby z VaD, w porównaniu do pacjentów z AD, wykazują wolniejsze tempo chodzenia [44]. Jednak i u pacjentów z AD z czasem pojawia się zmniejszenie szybkości chodu i długości kroku, jak również wzrost czasu trwania podparcia obunożnego i zmienności długości kroku w porównaniu do zdrowych osób starszych [45–46].

Molloy i Richardson odnotowali zaburzenia chodu u 19% w grupie 136 badanych pacjentów ze zdiagnozowanym AD [47]. W niektórych badaniach obserwowano nawet, że ostrożny chód może pojawić się już w początkowym stadium AD [48–49]. Natomiast „chód czołowy” częściej pojawia się w bardziej zaawansowanych stadiach AD [48]. Burns i wsp. sugerują, że objawy zespołu pozapiramidowego, a zatem prawdopodobnie także zaburzenia chodu, obserwowane w otępieniu są związane ze zmianami patologicznymi w obrębie jąder podkorowych, co może tłumaczyć stopniowe zwiększenie częstotliwości występowania objawów zespołu pozapiramidowego w przebiegu AD [59]. Zaburzenia chodu w AD można także częściowo wyjaśnić występowaniem związanych z wiekiem podkorowych ognisk hiperintensywnych w obszarach czołowo-podkorowych (w okolicy czołowej i w jądrach podkorowych) oraz zmianami neurodegeneracyjnymi w obszarze hipokampa [18]. Z kolei Zimmerman i wsp.

odnotowali, że wyższa zmienność długości kroku w AD była związana z typowym dla tej choroby niższym metabolizmem w obszarze hipokampa [51].

UPADKI W OTĘPIENIACH

Upadki uznaje się za poważny problem u pacjentów cierpiących na otępienie, w skali roku występują u około 70–80% tych pacjentów [52, 53]. Upadek definiuje się jako zdarzenie polegające na nagłej zmianie pozycji ciała będącej efektem utraty równowagi, podczas chodzenia lub wykonywania innych czynności, w wyniku czego osoba znajduje się na ziemi, podłodze lub nisko położonej powierzchni, bez udziału sił zewnętrznych [54]. Istnieją dowody, że upadki wiążą się z zaburzeniami chodu, a w starszej populacji pojawiają się głównie podczas chodu na krótkim dystansie, kiedy najważniejsza jest jego inicjacja [32].

Większość upadków osób starszych ma miejsce podczas podnoszenia ciężarów i właśnie w trakcie chodzenia, kiedy uwaga jest skierowana na inne zadanie [55]. Stwierdzono także, że istnieje związek pomiędzy zmiennością chodu i procesami poznawczymi, (szczególnie funkcjami wykonawczymi i uwagą) a ryzykiem upadków [56].

Wśród osób z zaburzeniami poznawczymi upadki zdarzają się trzykrotnie częściej niż u tych bez tych zaburzeń [57–60]. Konsekwencje upadków u osób starszych z otępieniem są bardzo poważne i są to m.in.: zwiększone ryzyko istotnych urazów, instytucjonalizacja i śmierć [60–63]. Upadki stanowią główną przyczynę urazów i hospitalizacji osób powyżej 65. roku życia [64]. Pacjenci cierpiący na otępienie stanowią znaczną część całkowitej populacji osób starszych przyjmowanych do szpitala z powodu złamania szyjki kości udowej (około 30–50%) [65]. Jak pokazują polskie badania, wśród mieszkańców domów opieki odnotowano, że sprawność fizyczna osób z otępieniem była mniejsza niż u osób bez otępienia [66].

W badaniu retrospektywnym upadków w różnych rodzajach otępienia (AD, VaD, DLB i PDD) przeprowadzonym przez Allana i wsp. potwierdzono, iż w DLB i PDD ryzyko upadków było znacznie wyższe niż w AD i VaD. Autorzy kilkunastu badań wskazują także na wyższą częstość występowania upadków u osób z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (PDD) w porównaniu z ich występowaniem u osób cierpiących na VaD, a urazy powstałe wskutek upadków są większe w przypadku LBD niż w innych rodzajach otępień [52]. Warto również zauważyć, że wysokiej częstości występowania upadków w DLB nie można przypisać wyłącznie zaburzeniom ruchowym, takim jak parkinsonizm, ponieważ stwierdzono, że ryzyko upadków wzrasta nawet u osób bez wyraźnych objawów pozapiramidowych. Zatem można ją z dużym prawdopodobieństwem wiązać z zaburzeniami funkcji poznawczych [67].

Dotychczas zidentyfikowano kilka istotnych czynników ryzyka upadków u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych i otępieniem, są to m.in.: typ otępienia, zaburzenia chodu i równowagi, leki, niestabilność neurologiczno-kardiologiczno-naczyniowa oraz środowisko [59, 63, 68–69].

W badaniu przeprowadzonym przez zespół Harlein i wsp. wskazano na osiem kategorii czynników ryzyka upadków. Zdaniem autorów, to właśnie rodzaj i nasilenie otępienia oraz zaburzenia motoryczne, zaburzenia wzroku, zaburzenia zachowania, zaburzenia funkcjonalne, występowanie upadków w przeszłości, przyjmowanie leków neuroleptycznych oraz niska gęstość mineralna kości odgrywają istotną rolę jako czynniki, które mogą prowadzić do upadków u osób z pogorszeniem funkcji poznawczych [69]. Nakamura i wsp. ocenili dodatkowo wpływ nasilenia otępienia na upadki i odnotowali, że liczba osób doznających upadków jest większa w umiarkowanym stadium choroby niż w łagodnym [70]. Z kolei zaburzenia motoryczne, w szczególności zaburzenia chodu, uznawane są za jeden z najbardziej wiarygodnych czynników zapowiadających upadki u osób starszych z pogarszaniem się funkcji poznawczych [71].

PODSUMOWANIE

Upadki i zaburzenia chodu są poważnym problemem zdrowotnym wśród osób starszych, szczególnie tych dotkniętych zespołami otępiennymi. Systematycznie dokonywana w tej grupie ocena zarówno chodu, jak i funkcji poznawczych może pomóc zidentyfikować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem upadków i w konsekwencji zmniejszyć ich poważne następstwa [72]. Z kolei zdiagnozowanie zaburzeń chodu u osób starszych niecierpiących na otępienie może stanowić czynnik prognostyczny czy swojego rodzaju biomarker rozwoju otępienia w przyszłości i odzwierciedlać wczesne przedkliniczne fazy choroby. Wszystko to w konsekwencji służy optymalizacji opieki medycznej nad tą grupą społeczną [5, 65].

PIŚMIENICTWO

- World Health Organization. The ICD 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva, 1992.
- Barcikowska M. Choroba Alzheimer. In: Stępień A, Jed. Neurologia tom. 2. Warszawa: Wydawnictwo Medical Tribune Polska Sp.z o.o., 2014, p.596.
- Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti TE et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology* 2012;19:1159-1179.
- Gabryelewicz T. Łagodne zaburzenia poznawcze. Diagnostyka i leczenie otępień Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego 2012;50
- Szczudlik A, Rudzińska M. Zaburzenia chodu i upadki - diagnostyka różnicowa i postępowanie. *Pol. Przegląd Neurol*, 2008 (4), Suppl. A: S15-16.
- Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait *Mov Disord*.2008;23(3):329-342.
- Alexander NB. Gait disorders in older adults. *J Am Geriatr Soc*.1996;44(4):434-451.
- Hausdorff JM. Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking. *Hum Mov Sci*. 2007;26(4):555-589.
- Cohen JA, Verghese J, Zwerling JL. Cognition and gait in older people, *Maturitas* 2016 Nov;93:73-77.doi:10.1016/j.maturitas.2016.05.005.
- Elble RJ, Moody C, Leffler K, et al. The initiation of normal walking. *Mov Disord*.1994;9(2):139-146.
- Merello M, Starkstein SE. Movement Disorders in Dementias chapter 2.in: Dorfman M, Mirelman A, Hausdorff JM. Gait Disorders in Patients with Cognitive Impairment or Dementia; 18-19.
- Giladi N, Herman T, Reider-Grosswasser II et al. Clinical characteristics of elderly patients with a cautious gait of unknown origin. *J.Neurol*.2005;252(3):300-306.
- Maki BE. Gait changes in older adults: predictors of falls or indicators of fear. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(3):313-320.
- Verghese J, Xue X. Predisability gait patterns in older adults. *Gait posture*.2011;33(1):98-101.
- Alexander NB. Gait disorders in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:434-451.
- Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER et al. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older.*J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.2005;60:1304-1309.
- Beauchet O, Berrut G. Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2006;4:215-225.
- Annweiler C, Beauchet O, Bartha R et al. Motor cortex and gait in mild cognitive impairment: a magnetic resonance spectroscopy and volumetric imaging study. *Brain*. 2013;136:859-871.
- Lim I, van Wegen E, Jones D et al. Identifying fallers with Parkinson's disease using home-based tests: who is at risk? *Mov Disord*. 2008;23(16):2411-2415
- Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH et al. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(2):116-124.
- Latt MD, Lord SR, Morris JG et al. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord*.2009;24(9):1280-1289.
- Bridenbaugh SA, Kressig RW. Motor cognitive dual tasking: early detection of gait impairment, fall risk and cognitive decline. *Z Gerontol Geriatr*. 2015;48:15-21.
- Chen TY, Peronto CL, Edwards JD. Cognitive function as a prospective predictor of falls. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*.2012;67(6):720-728.
- Beauchet O, Annweiler C, Allali G et al. Recurrent falls and dual task-related decrease in walking speed: is there a relationship? *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1265-1269.
- Verghese J, Robbins M, Holtzer R et al. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1244-1251.
- Montero-Odasso M, Muir SW, Speechley M. Dual-task complexity affects gait in people with mild cognitive impairment: the interplay between gait variability, dual tasking and risk of falls. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93:293-9.doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.026.
- Montero-Odasso M, Bergman H, Phillips NA et al. Dual-tasking and gait in people with mild cognitive impairment. The effect of working memory. *BMC Geriatr*. 2009;9:41.doi: 10.1186/1471-2318-9-41.
- Buracchio T, Dodge HH, Howieson D et al. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol*.2010;67(8):980-6. doi: 10.1001/archneurol.2010.159.
- Camicioli R, Howieson D, Oken B et al. Motor slowing precedes cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*.1998;50(5):1496-1498.
- Mielke MM, Roberts RO, Savica R et al. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(8):409-411.
- Montero-Odasso M, Annweiler C, Hachinski V et al. Vascular burden predicts gait, mood and executive function disturbances in older adults with mild cognitive impairment: results from the gait and brain study. *J Am Geriatr Soc*.2012;60(10):1988-90.doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04180.x.

32. Boripuntakul S, Lord SR, Brodie MA et al. Spatial variability during gait initiation while dual tasking is increased in individuals with mild cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(3):307-12. doi: 10.1007/s12603-013-0390-3.
33. Montero-Odasso M, Casas A, Hansen KT et al. Quantitative gait analysis under dual-task in older people with mild cognitive impairment: a reliability study. *J Neuroeng Rehabil*. 2009;6:35. doi: 10.1186/1743-0003-6-35.
34. Allan LM, Ballard CG, Burn DJ et al. Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1681-1687.
35. Verghese J, Lipton RB, Hall CB et al. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1761-1768.
36. Inzitari M, Baldereschi M, Di Carlo A et al. Impaired attention predicts motor performance decline in older community-dwellers with normal baseline mobility: results from the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(8):837-843.
37. Pettersson AF, Olsson E, Wahlund LO. Motor function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(5-6):299-304.
38. Ferruci L, Bandinelli S, Benvenuti E et al. Subsystems contributing to the decline in ability to walk: bridging the gap between epidemiology and geriatric practice in the InCHIANTI study. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(12):1618-1625.
39. Lin YC, Hsu WC, Wu CK et al. Comparison of motor performance of upper and lower extremities in dual-task tests in patients with mild Alzheimer's dementia. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(3):491-496. doi:10.1007/s40520-015-0441-1.
40. Atkinson HH, Rapp SR, Williamson JD et al. The relationship between cognitive function and physical performance in older women: results from the women's health initiative memory study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(3):300-6. doi: 10.1093/gerona/glp149.
41. Njegovan V, Hing MM, Mitchel SL et al. The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *J Gerontol A Biol Sci*. 2001;56(10):M638-43.
42. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-944.
43. Román GC, Tatemi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-60.
44. van Iersel MB, Hoefsloot W, Munneke M et al. Systemic review of quantitative clinical gait analysis in patients with dementia. *Z Gerontol Geriatr*. 2004;37(1):27-32.
45. Visser H. Gait and balance in senile dementia of Alzheimer's type. *Age Ageing*. 1983;12(4):296-301.
46. Nakamura T, Meguro K, Sasaki H. Relationship between falls and stride length variability in senile dementia of the Alzheimer type. *Gerontology*. 1996;42(2):108-113.
47. Malloy PF, Richardson ED. Assessment of frontal lobe functions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6(4):399-410.
48. O'Keeffe ST, Lavan JN. Predicting delirium in elderly patients: development and validation of a risk-stratification model. *Age Ageing*. 1996;25(4):317-21.
49. Prehogan A, Cohen CI. Motor dysfunction in dementias. *Geriatrics*. 2004;59(11):53-54, 56, 59-60.
50. Burns JM, Galvin JE, Roe CM et al. The pathology of substantia nigra in Alzheimer disease with extrapyramidal signs. *Neurology*. 2005;64(8):1397-1403.
51. Zimmerman ME, Lipton RB, Pan JW et al. MRI and MRS-derived hippocampal correlates of quantitative locomotor function in older adults. *Brain Res*. 2009; 1291:73-81. doi:10.1016/j.brainres.2009.07.043.
52. Allan LM, Ballard CG, Rowan EN et al. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One*. 2009;4(5):e5521. doi: 10.1371/journal.pone.0005521.
53. Shaw FE. Falls in cognitive impairment and dementia. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(2):159-73.
54. World Health Organization. Violence and injury prevention and disability-falls. 2013
55. Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(11):1226-1234.
56. Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):125-137.
57. Asada T, Kariya T, Kinoshita T et al. Predictors of fall-related injuries among community-dwelling elderly people with dementia. *Age-Ageing*. 1996;25(1):22-28.
58. de Carle AJ, Kohn R. Risk factors for falling in psychogeriatric unit. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(8):762-767.
59. Shaw FE. Prevention of falls in older people with dementia. *J Neural Transm. (Vienna)*. 2007;114(10):1259-1264.
60. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319(26):1701-1707.
61. Morris JC, Rubin EH, Morris EJ et al. Senile dementia of the Alzheimer's type: an important risk factor for serious falls. *J Gerontol*. 1987;42(4):412-417.
62. Morrison RS, Siu AL. Mortality from pneumonia and hip fractures in patients with advanced dementia. *JAMA*. 2000;284(19):2447-2448.
63. Rochester L, Lord S, Yarnall AJ et al. Chapter 3. Falls in Patients with Dementia. In: Merello M, Starkstein SE. *Movement Disorders in Dementias*. London: Springer-Verlag; 2014, p.45-56.
64. Bridenbaugh SA, Kressig RW. Laboratory review: the role of gait analysis in seniors' mobility and fall prevention. *Gerontology*. 2011;57(3):256-64. doi: 10.1159/000322194.
65. Tomaszewski K, Matusik P, Chmielowska K, et al. Ostępienie a sprawność fizyczna pacjentów w podeszłym wieku mieszkających w wybranych domach opieki. *Gerontologia Polska* 2010;18,2:71-75
66. Stenvall M, Berggren M, Lundström M et al. A multidisciplinary intervention program improved the outcome after hip fracture for people with dementia- subgroup analyses of a randomized controlled trial. *Arch. Gerontol Geriatr*. 2012;54(3):e 284-9. doi: 10.1016/j.archger.2011.08.013.
67. Imamura T, Hirano N, Hashimoto M et al. Fall-related injuries in dementia with Lewy body (DLB) and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2000;7(1):77-9
68. Kröpelin TF, Neyens JC, Halfens RJ et al. Fall determinants in older long-term care residents with dementia: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(4):549-563. doi: 10.1017/S1041610212001937.
69. Härlein J, Dassen T, Halfens RJ et al. Fall risk factors in older people with dementia or cognitive impairment: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2009;65(5):922-933. doi: 10.1111/j.1365-2648.2008.04950.x.
70. Nakamura T, Meguro K, Sasaki H. Relationship between falls and stride length variability in senile dementia of the Alzheimer type. *Gerontology*. 1996;42(2):108-113.
71. Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG et al. Will my patient fall? *JAMA*. 2007. 297(1):77-86

72. Verghese J, Lipton RB, Hall CB et al. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. N Engl J Med. 2002 28;347(22):1761-1768.

ADRES GO KORESPONDENCJI:

Katarzyna Knast

Klinika Neurorehabilitacji Katedra Neurologii

Wydział Lekarski ŚUM w Katowicach

ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice

tel.: 502 202 042

e-mail: kasia.podsiadlo@o2.pl

Nadesłano: 16.02.2017

Zaakceptowano: 18.08.2017

ZAJĘCIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO W PRZEBIEGU TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO – POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – DIAGNOSIS AND THERAPY

Magdalena Szmyrka

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH UNIwersYTETU MEDYCZNEGO WE WROCŁAWIU, WROCŁAW, POLSKA

STRESZCZENIE

Zajęcie układu nerwowego w toczniu należy do jego ciężkich postaci i istotnie pogarsza rokowanie. Obejmuje 19 jednostek chorobowych dotyczących zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Niniejsza praca przedstawia kliniczne aspekty zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w toczniu, z uwzględnieniem epidemiologii, czynników ryzyka oraz zasad postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

SŁOWA KLUCZOWE: toczeń układowy, ośrodkowy układ nerwowy, diagnostyka, terapia

ABSTRACT

Nervous system involvement in lupus belongs to its severe complications and significantly impacts its prognosis. Neuropsychiatric lupus includes 19 disease manifestations concerning both central and peripheral nervous system. This paper presents clinical aspects of central nervous system involvement in lupus. It reviews its epidemiology, risk factors and principles of diagnosis and therapy.

KEY WORDS: Systemic Lupus Erythematosus, central nervous system, diagnosis, therapy

Wiad Lek 2017, 71, 4, 790-797

WSTĘP

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym z bardzo różnorodnym przebiegiem klinicznym. Zajęcie układu nerwowego należy do najcięższych jej postaci. Klasyczne kryteria klasyfikacyjne tocznia z 1987 r obejmują napady drgawkowe i psychozę, natomiast nowe kryteria SLICC (*Systemic Lupus International Collaborative Clinics*) z 2012 roku zawierają dodatkowo nagły stan splątania, zajęcie nerwów czaszkowych i obwodowych, zapalenie wielonerwowe i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego.

Zajęcie układu nerwowego ujawnia się w postaci objawów deficytu neurologicznego lub zaburzeń psychicznych. Może ono dotyczyć zarówno ośrodkowego jak i obwodowego układu nerwowego i mieć charakter ogniskowy lub rozsiany. Zaburzenia neuropsychiatryczne w TRU mogą mieć różne przyczyny. Poza chorobą podstawową mogą być wywołane przez jej następstwa i powikłania oraz schorzenia współistniejące, jak zakażenie, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia metaboliczne i elektrolitowe, działania niepożądane leków i inne. Zajęcie układu nerwowego, niezależnie od etiologii, istotnie pogarsza jakość życia pacjentów, wpływa na zwiększenie chorobowości i śmiertelności [1].

W 1999 r opublikowano standardową nomenklaturę oraz

definicje 19 zespołów neuropsychiatrycznych w toczniu, z których 12 dotyczyło ośrodkowego układu nerwowego [2], a mianowicie:

- aseptyczne zapalenie opon mózgowych,
- choroba naczyń mózgowych,
- zespół demielinizacyjny,
- ból głowy,
- zaburzenia ruchowe,
- mielopatia,
- napady drgawkowe,
- ostry stan splątania (majaczenie),
- zaburzenia lękowe,
- zaburzenia funkcji poznawczych,
- zaburzenia nastroju,
- psychoza.

Wśród objawów tocznia neuropsychiatrycznego dominują schorzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia o charakterze zmian rozsianych. W badaniu grupy 890 chorych, spośród których 271 miało 407 epizodów zaburzeń neuropsychiatrycznych, u 93% występowało zajęcie ośrodkowego, a u 7% obwodowego układu nerwowego. Istotnie częściej (78%) występowały objawy rozsianego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) niż ogniskowego (22%). Tylko około 30% objawów było spowodowanych

Tabela I. Częstość występowania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego.

Ośrodkowy układ nerwowy	Częstość występowania
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	<1%
Choroba naczyń mózgowych	5–18%
Zespół demielinizacyjny	<1%
Ból głowy	20–70%
Zaburzenia ruchowe	<1%
Mielopatia	1%
Napady drgawkowe	10–20%
Ostry stan splątania (majaczenie)	4–7%
Zaburzenia lękowe	<10%
Zaburzenia funkcji poznawczych	10–50%
Zaburzenia nastroju	10–20% do 50%
Psychoza	2–4%

tocznem jako takim, a reszta wynikała z wtórnych powikłań choroby. Rokowanie i wynik leczenia był gorszy w przypadku objawów rozsianych niż ogniskowych [3].

EPIDEMIOLOGIA

Częstość zmian neuropsychiatrycznych w toczeniu według różnych badaczy dotyczy 37 do 95% pacjentów (Tab. I) [4–6]. Te różnice frekwencji wynikają z odrębnych sposobów klasyfikowania objawów. Do najczęstszych zaburzeń należą bóle głowy, łagodne zaburzenia funkcji poznawczych oraz zaburzenia nastroju (10–20% chorych), które równie często występują w populacji ogólnej, toteż niektórzy badacze nie zaliczają ich do neuropsychiatrycznego toczenia rumieniowatego układowego (NPTRU) [7]. Po eliminacji tych łagodnych objawów szacuje się, że toczén neuropsychiatryczny dotyczy średnio 40% chorych [8].

Dość często występują napady drgawkowe, choroby naczyń mózgowych oraz zaburzenia lękowe. Psychoza, neuropatia obwodowa, majaczenie i ciężkie zaburzenia poznawcze występują u 3–5% chorych. Do najrzadszych objawów należą płasawica, zaburzenia ruchowe, mielopatia, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, neuropatia nerwów czaszkowych, mononeuropatia, zespoły demielinizacyjne, zespół Guillain-Barre, zajęcie układu autonomicznego, miastenia [4, 5, 8].

Objawy zajęcia OUN u około 50% chorych występują wcześniej, w pierwszym roku od rozpoznania toczenia i mogą stanowić pierwsze zwiastuny choroby nawet u 33% chorych [4, 8]. Objawy NPTRU często kojarzą się z wysoką aktywnością toczenia w obrębie innych narządów (40–50%). Jednakże zdarza się, że aktywny toczén OUN występuje u chorego z innymi objawami w remisji. Ten sam chory może mieć kilka różnych schorzeń neuropsychiatrycznych [4].

CZYNNIKI RYZYKA NPTRU

Trzy główne czynniki ryzyka zajęcia układu nerwowego w toczeniu przedstawione w rekomendacjach EULAR z 2010 to:

- ogólna aktywność choroby oraz łączne przebyte zmiany o typie nieodwracalnego uszkodzenia narządów, co skutkuje napadami drgawkowymi i ciężkimi zaburzeniami funkcji poznawczych;
- przebyte lub towarzyszące poważne powikłania neuropsychiatryczne toczenia, zwłaszcza przebyty udar lub drgawki;
- obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, związana z wystąpieniem choroby naczyń mózgowych, napadów drgawkowych, mielopatii, płasawicy, zaburzeń ruchowych oraz umiarkowanych do ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych [4, 8].

Czynniki niezależne od TRU, jak wiek i klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy, są skojarzone z zaburzeniami funkcji poznawczych, depresją oraz chorobą naczyń mózgowych.

POSTĘPOWANIE Z CHORYMI NA TOCZEŃ Z OBJAWAMI ZAJĘCIA OUN

W 2010 opublikowano rekomendacje EULAR-u dotyczące postępowania z chorymi na toczén z objawami zajęcia układu nerwowego. Zawierają one wskazówki co do postępowania diagnostycznego i terapeutycznego [4]. W przypadku wystąpienia objawów neurologicznych u chorych na TRU należy przeprowadzić diagnostykę różnicową właściwą w przypadku tych samych objawów u chorych bez zdiagnozowanego toczenia. Szczególnie istotne jest wykluczenie wtórnych przyczyn powikłań neuropsychiatrycznych, takich jak infekcja, zaburzenia metaboliczne i elektrolitowe oraz działania niepożądane stosowanych leków. Wskazana jest ocena aktywności toczenia. W niektórych przypadkach uzasadnione jest badanie płynu mózgowo rdzeniowego, zwłaszcza w celu wykluczenia infekcji. W przypadku napadów drgawkowych pomocne jest badanie EEG, a przy zajęciu obwodowego układu nerwowego – badanie EMG i przewodnictwa nerwowego. Bardzo istotne są badania obrazowe OUN [4,8].

BADANIE PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO (PMR)

Badanie PMR u chorych na toczeń z objawami zajęcia ośrodkowego układu nerwowego pozwala na wykluczenie lub potwierdzenie infekcji. W tym celu wykonuje się badanie ogólne płynu, cytologię, posiewy, barwienia metodą Gram, badanie w kierunku zakażenia krętkiem kiły (VDRL), PCR w kierunku wirusów *Herpes* (HSV), *Varicella zoster* (VZV), wirusa JC i inne. Ponadto badanie PMR wykonuje się celem potwierdzenia zapalno- (auto)immunologicznego podłoża zmian, o czym świadczą cechy wewnątrzprzynowej syntezy immunoglobulin, obecność prążków oligoklonalnych w PMR lub cechy przerwania bariery krew-mózg (indeks Q/albuminy) [4].

BADANIE ELEKTROENCEFALOGRAFICZNE (EEG)

Zapis EEG wykazuje nieprawidłowości u 60 do 90% chorych na NPTRU. Najczęściej jest to rozlane spowolnienie czynności podstawowej. Rzadziej występują zmiany ogniskowe w postaci grup fal wolnych oraz ogniskowa lub uogólniona czynność napadowa. Nieprawidłowości w zapisie EEG nie są swoiste dla etiologii zmian w mózgowiu i nie wykazują znamiennej korelacji z klinicznymi objawami zajęcia OUN w przebiegu toczenia [4].

BADANIA OBRAZOWE W TOCZNIU Z ZAJĘCIEM OUN

Badaniem obrazowym z wyboru u chorych z zajęciem OUN w przebiegu toczenia jest rezonans magnetyczny (MR). Zalecany protokół badania to obrazy T1 i T2 zależne, sekwencje FLAIR, DWI, SWI oraz obrazy T1 zależne po podaniu gadolinowego środka kontrastowego [4]. Najczęściej obserwowane zmiany to ogniska hiperintensywne w obrazach T2 zależnych i FLAIR stwierdzone w obrębie istoty białej (49%), tzw. WMH (*white matter hyperintensities*) lub rzadziej istoty białej i szarej mózgu (5%). Zmiany typu WMH mogą mieć postać rozsianych drobnych ognisk, które najczęściej mają charakter ostrych lub przewlekłych zmian niedokrwiennych (mikroudary) lub bardziej rozległych zlewających się stref, których etiologię upatruje się w przewlekłej hipoperfuzji istoty białej. Obie postaci WMH w przypadku toczenia są wynikiem waskulopatii niezapalnej lub zapalenia naczyń. Obrazy DWI umożliwiają odróżnienie zmian ostrych (aktywnych) od przewlekłych, a sekwencja SWI dodatkowo, jako jedyna, pokazuje obecność mikrokrwawień, które mogą występować w przebiegu zapalenia naczyń. Kolejny typ zmian to strefy obrzękowe w istocie szarej dotyczące 12% chorych, związane z odpowiedzią immunologiczną na składowe układu nerwowego lub powstające wskutek napadów drgawkowych. Pomimo klinicznych objawów aktywnej choroby OUN, u 42% chorych nie występowały żadne zmiany w badaniu MR [4, 9].

Nowsze metody obrazowania pozwalają nie tylko na ocenę morfologii, ale również na wgląd w metabolizm i czynność mózgu, a także na zobrazowanie wczesnych zmian patologicznych zanim będą one widoczne w standardowym badaniu MR.

Do tych metod należą spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS), która pozwala na ocenę metabolitów w mózgu, badanie tensora dyfuzji (DTI), pozwalające na ocenę integralności dróg istoty białej, badanie perfuzji (PWI) oceniające stan mikrokrążenia mózgowego oraz techniki medycyny nuklearnej, jak PET (badający metabolizm mózgu) oraz SPECT (obrazujący perfuzję mózgową).

Spektroskopia MR (MRS) pozwala na określenie poziomu metabolitów w mózgu. Należą do nich NAA – n-acetyloasparaginian, marker neuronów wskazujący na prawidłową funkcję neuronów i aksonów, Cho – cholina odzwierciedlająca metabolizm błony komórkowej oraz mI – mioinozytol, który opisuje gęstość gleju. Spadek NAA wskazuje na uszkodzenie neuronów, podwyższenie poziomu Cho świadczy o wzroście aktywności przemian błonowych (w zapaleniu, gliozie lub demielinizacji), a wzrost piku mI świadczy o złym rokowaniu, to jest ewolucji zmian zapalnych w gliozę.

Tensor dyfuzji (DTI) pozwala na obrazowanie kierunku dyfuzji cząsteczek wody, co jest wykorzystywane do oceny struktur mózgu o wysokim stopniu uporządkowania. W związku z tym technika ta jest szczególnie użyteczna w badaniu integralności istoty białej. W badaniu DTI ocenianym wskaźnikiem jest parametr anizotropii frakcjonowanej – FA (*fractional anisotropy*), który ulega obniżeniu w przypadku uszkodzenia istoty białej [8, 10].

OBJAWY KLINICZNE ZAJĘCIA OUN OŚRODKOWE ROZLANE

OSTRY STAN SPLĄTANIA (MAJACZENIE)

Ostry stan splątania (majaczenie) obejmujący ilościowe i jakościowe zaburzenia świadomości należy do najcięższych powikłań NPTRU. Występuje u 4 do 7% chorych na NPTRU i jest częstą przyczyną hospitalizacji. Charakteryzuje go nagły początek oraz zmienność objawów w czasie. Początkowo może objawiać się dezorientacją, zaburzeniem toku myślenia i pobudzeniem psychoruchowym. Następnie dołączają się objawy wytwórcze (urojenia). Majaczenie może prowadzić do stuporu i śpiączki. Podobne objawy mogą występować również w przebiegu infekcji OUN, nadciśnienia, zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zatrucia, zaburzeń metabolicznych i działań niepożądanych leków, które należy wykluczyć. Celem wykluczenia infekcji wskazane jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Aby wykluczyć zaburzenia świadomości związane z napadami padaczkowymi lub niedrgawkowy stan padaczkowy, wskazane jest badanie EEG. Zalecane jest również wykonanie badania MR mózgowia, zwłaszcza jeżeli występują objawy ogniskowego deficytu neurologicznego lub w wywiadzie występuje przebieg urazu głowy, gorączka albo choroba nowotworowa. W MR mózgowia opisywano rozsiane zmiany w istocie białej i szarej [4, 8].

Majaczenie wymaga dożylnego leczenia pulsami glikokortykosteroidów (GKS) oraz lekami immunosupresyjnymi, m.in. cyklofosfamidem. Zastosowanie mają również leki przeciwpsychotyczne (niskie dawki haloperidolu

lub atypowe leki przeciwpsychotyczne, jak risperidon, kwetiapina lub olanzapina). W przypadku oporności na leczenie można zastosować plazmaferezy lub rytuksymab. [4, 8, 11, 12].

ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH

Zaburzenia funkcji poznawczych należą do najczęstszych objawów w NPTRU. Można je zaobserwować nawet u 50% pacjentów z TRU bez innych cech zajęcia układu nerwowego. Często towarzyszą one aktywnemu NPTRU lub są następstwem licznych epizodów NPTRU [13–15]. Zaburzenia poznawcze obejmują różne domeny, takie jak pamięć wzrokowa i słowna, uwaga, funkcje wykonawcze, zdolności wzrokowo-przestrzenne i funkcje psychomotoryczne. Mogą one okresowo narastać i ustępować i obejmują od łagodnych zaburzeń do ciężkiego otępienia. Celem ujednolicenia ich diagnostyki ACR zaproponowało 1-godzinną baterię testów neuropsychologicznych [2].

Zaburzenia poznawcze mogą współistnieć z wysoką aktywnością choroby i stale wykrywanymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi (APLA) [14, 15]. Ponadto, na modelu zwierzęcym wykazano ich związek z obecnością przeciwciał anty-NMDAR i ich reaktywnością z komórkami hipokampa [16].

U młodych chorych z szybko postępującymi ciężkimi zaburzeniami funkcji poznawczych i nowymi objawami deficytu neurologicznego konieczne jest badanie obrazowe w celu ustalenia podłoża tych zmian. W MR stwierdza się zazwyczaj zanik mózgu oraz liczne zmiany hiperintensywne w istocie białej. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których zaburzenia poznawcze wystąpiły w trakcie leczenia immunosupresyjnego lub przeciwrzepliwego [8].

Zalecane postępowanie obejmuje leczenie współistniejących zaburzeń lękowych i depresyjnych, modyfikację sercowo-naczyniowych czynników ryzyka oraz uczestnictwo w zajęciach psychoedukacyjnych. U chorych z obecnymi przeciwciałami APLA rozważa się korzyści z włączenia aspiryny lub antykoagulacji, co jednak nie zostało potwierdzone w badaniach dotyczących dużych grup pacjentów. Brak w piśmiennictwie danych o skuteczności leków prokognitywnych (np. inhibitorów Ach-esterazy, memantyny) w tej grupie chorych.

PSYCHOZA

Psychoza, czyli ciężkie zaburzenie w percepcji rzeczywistości, któremu towarzyszą omamy i urojenia, dotyczy 2 do 4% chorych na TRU. W większości przypadków pierwszy epizod występuje wcześniej wśród objawów uogólnionej aktywności choroby. Wtedy na ogół nie obserwuje się zmian w badaniach obrazowych i PMR. Uważa się że podłożem psychozy może być zaburzenie funkcji neurotransmiterów [4, 8]. Wystąpienie objawów psychotycznych może być związane z obecnością przeciwciał przeciw rybosomalnemu białku P lub antyfosfolipidowych [17]. Chorzy z psychozą podlegają większemu ryzyku wystąpienia innych rozsianych objawów NPTRU [18].

Psychoza i inne zaburzenia psychiczne w toczeniu, takie jak zaburzenia nastroju i delirium, mogą być indukowane przez glikokortykosteroidy (GKS), zarówno wskutek rozpoczęcia terapii, jak i zwiększenia ich dawki [19]. Objawy te występują wcześniej, zwykle od 5–14 dni po włączeniu GKS. Dotyczy to od 5 do 10% chorych, częściej kobiet. Zwiększone ryzyko zaobserwowano przy podawaniu dawek większych niż 40 mg prednizonu na dobę. Objawy zwykle ustępują po odstawieniu GKS i nie wymagają dodatkowo terapii immunosupresyjnej. MR mózgowia może być pomocne w wykluczeniu zmian strukturalnych jako możliwego podłoża objawów wytwórczych, zwłaszcza przy współistnieniu innych objawów deficytu neurologicznego.

Psychoza indukowana przez tocen według zaleceń ACR powinna być początkowo leczona lekami przeciwpsychotycznymi, jak haloperidol i chlorpromazyna. Przy braku efektu należy dołączyć immunosupresanty, takie jak metyloprednizolon i/lub cyklofosfamid w leczeniu indukcyjnym a azatioprynę jako leczenie podtrzymujące [4, 20]. Większość objawów ustępuje w ciągu 2–4 tygodni, tylko 20% pacjentów ma objawy przewlekłe. Przy braku odpowiedzi na leczenie zalecany jest rytuksymab, dożylna wlewy immunoglobulin (IVIG) i plazmaferezy [11, 12, 18].

ZABURZENIA NASTROJU I LĘKOWE

Zaburzenia nastroju i lękowe należą do częstych objawów NPTRU. Obejmują one epizody depresyjne, zaburzenia nastroju z cechami manii oraz zaburzenia nastroju z cechami mieszanymi. Najczęściej występujące symptomy depresji to zmęczenie i osłabienie, zaburzenia snu i obniżony nastrój oraz myśli samobójcze, występujące istotnie częściej niż w populacji ogólnej. Uważa się, że objawy depresji mogą być wywołane przez przeciwciała takie jak anty-NMDAR jak i anty-Rib P, co wykazano na modelu zwierzęcym [21,22]. Działanie neurotoksyczne i wpływ obu tych przeciwciał na zachowanie chorych może być zniesione dzięki terapii immunosupresyjnej.

W leczeniu stosuje się leki przeciwd depresyjne, interwencję psychologiczną a w przypadkach skojarzonych z aktywnym toczeniem immunosupresję [23].

BÓLE GŁOWY

Bóle głowy należą do częstych objawów TRU, ale są również częste w populacji ogólnej. Nie istnieje specyficzny dla TRU rodzaj bólu głowy, chociaż niektórzy badacze wyodrębniają tak zwany „toczniowy ból głowy”. Najczęściej towarzyszy on uogólnionemu zaostrzeniu aktywności choroby, nie ustępuje po lekach przeciwbólowych, w tym narkotycznych analgetykach, ale zmniejsza się po podaniu GKS. W przypadku migrenowych bólów głowy u chorych na TRU postępowanie jest takie samo, jak u chorych bez toczenia [4].

Istotne jest wyodrębnienie u chorych z TRU bólów głowy o charakterze objawowym, występujących w przebiegu aseptycznego lub septycznego zapalenia opon mózgowych, zakrzepicy zatok żylnych mózgu (zwłaszcza u chorych

z APLA), krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz zapalenia naczyń mózgowych. Z tego względu u chorych z czynnikami ryzyka, jak gorączka i towarzysząca infekcja, leczenie immunosupresyjne, wysoka aktywność toczenia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, leczenie antykoagulantami, objawy oponowe lub ogniskowego deficytu neurologicznego oraz zaburzenia świadomości, niezbędne jest pogłębienie diagnostyki w kierunku wymienionych zespołów. Należy także uwzględnić w różnicowaniu bóle głowy nie związane bezpośrednio z toczniem, spowodowane m.in. nadciśnieniem tętniczym lub działaniami niepożądanymi leków, na przykład niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), azatiopryny (AZA) i leków przeciwmalarycznych [4, 24].

U młodych kobiet z TRU (w trakcie leczenia GKS lub po ich odstawieniu) niekiedy występuje zespół łagodnego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*pseudotumor cerebri*). Bólowi głowy z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego nie towarzyszą objawy ogniskowego deficytu neurologicznego, a badania obrazowe nie wykazują zmian.

NAPADY DRGAWKOWE

Napady drgawkowe występują u od 10–20% chorych na TRU, a w jednej trzeciej przypadków mogą być pierwszym objawem choroby. Najczęściej występują uogólnione napady toniczno-kloniczne, rzadziej napady ogniskowe. Na ogół są to pojedyncze epizody, jednak nawracające napady występują u od 12 do 43%. Może wystąpić także stan padaczkowy, który wiąże się z dużą śmiertelnością [25, 26]. Częściej do napadów drgawkowych dochodzi u chorych płci męskiej i z ogniskowymi zmianami w OUN, zwłaszcza po przebytych udarach mózgu. Przyczyny napadów drgawkowych mogą być różne, np. obecność przeciwciał przeciwn neuronalnych, działanie cytokin lub czynników neuroendokrynnych obniżających próg drgawkowy, zmiany ogniskowe o charakterze krwotoku lub niedokrwienia spowodowanego zakrzepicą lub zatorowością.

U chorych z epizodem drgawek w wywiadzie często występuje nieprawidłowy zapis EEG. Czynność napadowa w EEG zwiększa ryzyko kolejnych napadów [4].

Badania obrazowe często wykazują udary niedokrwienne, zmiany hiperintensywne w istocie białej, sugerujące niedokrwienie w obrębie małych naczyń lub też zanik mózgu. W piśmiennictwie opisano związek pomiędzy napadami drgawkowymi, niedokrwieniem OUN oraz przeciwciałami antyfosfolipidowymi. U chorych z APLA występuje większe ryzyko napadów drgawkowych, napadów z udarami oraz nawrotowych napadów drgawkowych [27]. Opisano bezpośrednią reakcję tych przeciwciał z komórkami nerwowymi i ich pobudzenie w mechanizmie niezakrzepowym [28].

U wielu chorych na TRU dochodzi do pojedynczego incydentu napadowego, który nie stanowi wskazań do leczenia przeciwdrgawkowego [29]. Ryzyko nawracających napadów dotyczy chorych z dwoma lub więcej niespokonywanymi napadami w odstępie czasowym ponad 24 godziny, chorych z ciężkim uszkodzeniem OUN, chorych

z ogniskowym deficytem neurologicznym, ze zmianami strukturalnymi w MRI oraz z patologicznym zapisem EEG. Ci pacjenci wymagają leczenia przeciwdrgawkowego [4, 26] z zastosowaniem leków klasycznych (karbamazepina, kwas walproinowy) lub nowszej generacji (topiramatu, lewetiracetamu). U chorych z licznymi napadami opornymi na leczenie oraz tych, u których doszło do stanu padaczkowego, należy zastosować leczenie immunosupresyjne. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których drgawkom towarzyszy zaostrzenie toczenia. U tych chorych opisano korzyści z leczenia pulsami metyloprednizolonu i cyklofosfamidem. Opisano również korzystny wpływ leków przeciwmalarycznych na zapobieganie nawrotom drgawek [8, 29]. Oprócz bezpośrednich następstw toczenia, jako podłoże napadów drgawkowych, należy wykluczyć także infekcję, wpływ leków, zaburzenia metaboliczne oraz encefalopatię nadciśnieniową.

ASEPTYCZNE ZAPALENIE OPON MÓZGOWYCH

Aseptyczne zapalenie opon mózgowych w przebiegu TRU jest rzadkie (1%). Nie różni się ono klinicznie od bakteryjnego zapalenia opon i jest rozpoznaniem z wykluczenia. Objawia się bólem głowy, gorączką i sztywnością karku. Przyczyną zapalenia opon mogą być również stosowane leki, jak ibuprofen i inne NLPZ. W PMR stwierdza się pleocytozę, głównie limfocytarną oraz stężenie białka poniżej 100 mg/dL. Zarówno toczniowemu jak i bakteryjnemu zapaleniu opon może towarzyszyć leukopenia i wysoka aktywność toczenia [30]. Wykazano, że około 60% przypadków zapalenia opon w TRU było skutkiem infekcji, toteż konieczne jest jej uwzględnienie w rozpoznaniu różnicowym. Ponadto należy wykluczyć krwotok podpajęczynówkowy, nowotworowe zapalenie opon, sarkoidozę i wpływ leków. W leczeniu zapalenia opon stosuje się glikokortykosteroidy a w przypadkach szczególnie opornych - immunosupresanty [31].

ZESPÓŁ DEMIELINIZACYJNY

Różnicowanie stwardnienia rozsianego (SM) i wieloogniskowych zmian w OUN w przebiegu toczenia może sprawiać znaczne trudności diagnostyczne. Schorzenia te mają wiele cech wspólnych: autoimmunologiczne podłoże, wielofazowy przebieg, wieloogniskowe objawy deficytu neurologicznego w następstwie uszkodzenia mózgowia i rdzenia kręgowego. Zbliżony może być także obraz zmian w mózgowiu uwidocznionych w MR oraz wynik badania PMR z obecnością prążków oligoklonalnych immunoglobulin. U około 1% chorych na TRU wyodrębnia się postać tzw. *lupoid sclerosis*, imitującą SM. Z kolei u chorych na SM stwierdza się niekiedy obecność autoprzeciwciał ANA lub APLA bez klinicznych cech TRU [32]. O rozpoznaniu decyduje całość obrazu klinicznego w łączności z wynikami badań obrazowych i laboratoryjnych. Możliwe jest również współistnienie obu tych schorzeń.

Innym schorzeniem demielinizacyjnym, wymagającym różnicowania z TRU, jest *neuromielitis optica* - współistnie-

nie zapalenia nerwu wzrokowego oraz poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego, inaczej zespół Devica. W zespole tym charakterystyczna jest obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4. Pacjenci z toczniem i przeciwciałami antyfosfolipidowymi mogą mieć objawy naśladujące ten zespół w przebiegu niedokrwienia nerwu wzrokowego i niedokrwiennego zawału rdzenia kręgowego.

Leczenie chorych z toczniowym zespołem demielinizacyjnym opiera się na immunosupresji. W ciężkich przypadkach w leczeniu zaleca się cyklofosfamid i GKS, a w leczeniu podtrzymującym remisję azatioprynę, mykofenolan mofetilu (MMF) lub metotreksat. U chorych ze stale podwyższonymi przeciwciałami APLA, u których zajęcie rdzenia i nerwu wzrokowego ma tło niedokrwienne, leczenie, poza immunosupresją, powinno polegać na stosowaniu antykoagulacji [33].

OBJAWY KLINICZNE NPTRU OŚRODKOWE, OGNISKOWE

CHOROBA NACZYŃ MÓZGOWYCH

Choroba naczyń mózgowych dotyczy około 18% chorych na TRU. Z tej liczby chorych ponad 80% ma udary niedokrwienne oraz przemijające epizody niedokrwienne (TIA – *transient ischaemic attacks*), występujące ośmiokrotnie częściej niż w populacji ogólnej. Mogą one obejmować każdy obszar mózgu. Do czynników ryzyka udaru w TRU, oprócz klasycznych czynników ryzyka miażdżycy, takich jak hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze, należą przebyty udar, wysoka aktywność toczenia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych [34]. Udary często występują w ciągu pierwszych 5 lat trwania choroby i mogą być nawrotowe. Udary z APLA często współistnieją z sinością siatkowatą co jest określane jako zespół Sneddon [35].

Przyczyną udarów mogą być zakrzepica, zatory pochodzenia sercowego oraz miażdżycza naczyń, której rozwój jest w toczniu przyspieszony. Zapalenie naczyń jest rzadką przyczyną udarów. Rzadko również występuje udar krwotoczny oraz krwotok podpajęczynówkowy [36].

Badaniem obrazowym z wyboru jest MR mózgowia, który pozwala zidentyfikować zmianę naczyniową i obszar niedokrwienia, a także wykluczyć krwawienie. Dodatkowe badania obrazowe obejmują angio-MR, Echo serca oraz USG Doppler tętnic szyjnych i pozwalają na stwierdzenie zapalenia dużych naczyń i źródeł zatorów.

Chorzy obarczeni wysokim ryzykiem powikłań naczyniowych to pacjenci ze stale wykrywalnymi przeciwciałami APLA w wysokim mianie. W prewencji pierwotnej zalecana jest aspiryna w niskich dawkach. W przypadku powikłań naczyniowych w przebiegu TRU wykazano korzystny efekt profilaktyczny stosowania hydroksychlorochiny, która pozytywnie wpływa na zaburzenia gospodarki lipidowej, zmniejsza ryzyko miażdżycy i zespołu polimetabolicznego oraz ma działanie przeciwzakrzepowe.

W przypadku udaru mózgowego zaleca się takie postępowanie, jak w populacji ogólnej wraz ze specjalistyczną konsultacją celem kwalifikacji do leczenia trombolizą lub

zabiegowego. Przy braku przeciwwskazań należy włączyć aspirynę lub inne leki przeciwplatekcyjne. U chorych z APS lub obecnymi przeciwciałami APLA wskazana jest ciągła antykoagulacja z docelowym INR pomiędzy 2 a 3, wg niektórych autorów między 3 a 4, zwłaszcza w przypadku nawrotowych epizodów [4, 37]. Przy nawrotach udarów zaleca się łączone leczenie przeciwkrzepliwie i przeciwplatekcyjne. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem nowych antykoagulantów, takich jak rywaroksaban. Jeżeli udarowi towarzyszy aktywny toczny wskazane jest leczenie immunosupresyjne, ponieważ stan zapalny zwiększa ryzyko prozakrzepowe, a te dwa procesy często nakładają się na siebie [4, 37].

ZABURZENIA RUCHOWE

Zaburzenia ruchowe są bardzo rzadkie w toczniu (mniej niż 2%) i obejmują płasawicę, hemibalizm, ataksję mózdkową, choreoatetozę lub parkinsonizm. Najczęściej występuje płasawica, głównie u kobiet. Może wystąpić w trakcie ciąży i porodu i jest skojarzona z obecnością przeciwciał APLA. W badaniach obrazowych mogą wystąpić zmiany w obrębie jąder podstawy. Etiologia płasawicy jest niejasna. Podejrzewa się zapalenie naczyń lub koagulopatię związaną z przeciwciałami APLA lub też toksyczny efekt kompleksów immunologicznych lub cytokin. W leczeniu płasawicy stosuje się tetraabenazynę albo tiapryd, a także GKS lub inne leki immunosupresyjne. W przypadku skojarzenia z APLA można włączyć leki przeciwplatekcyjne lub antykoagulanty [38].

POPRZECZNE ZAPALENIE RDZENIA KRĘGOWEGO

Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego należy do rzadkich ale bardzo ciężkich postaci NPTRU. Występuje u około 1% chorych na TRU, którego może być pierwszym zwiastunem [39]. Objawia się osłabieniem siły lub niedowładem kończyn, zaburzeniami czucia i upośledzeniem funkcji zwieraczy. Ze względu na ciężkie następstwa wymaga szybkiego rozpoznania i natychmiastowego leczenia immunosupresyjnego. Badaniem z wyboru jest MR rdzenia kręgowego z kontrastem. Wykazuje ono obrzęk rdzenia i zmiany w obrazach T2 zależnych oraz pozwala na wykluczenie innych przyczyn, między innymi mielopatii z ucisku. Niektórzy chorzy mogą mieć prawidłowy obraz rdzenia w MRI. Płyn mózgowo-rdzeniowy może mieć charakter zapalny. Należy wykluczyć zakażenia wirusowe (wirusy *Herpes*, wirus JCV) i bakteryjne, gruźlicę, sarkoidozę oraz inne przyczyny [40].

Za przyczynę zajęcia rdzenia kręgowego uważa się patologię naczyń – zapalenie lub zakrzepicę skojarzoną z obecnością APLA, która prowadzi do niedokrwiennego zawału rdzenia kręgowego. Należy wyodrębnić zespół Devica (*neuromyelitis optica*) skojarzony z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie-4, w którym występuje rozległe zapalenie rdzenia na długim odcinku.

Rokowanie jest poważne, o ile nie zastosuje się w ciągu kilku dni od wystąpienia objawów leczenia immunosupresyjnego w postaci pulsów GKS oraz dożylnych pulsów

cyklofosfamid. Powinno się je podawać raz w miesiącu przez pół roku z następczym leczeniem podtrzymującym immunosupresantami oraz niższą dawką GKS. U chorych z wysokimi mianami APLA niektórzy badacze zalecają również leczenie przeciwkrzepliwe. W przypadkach opornych na leczenie zalecany jest rytuksymab i plazmaferezy [4, 11]. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu ryzyka nawrotów u chorych leczonych hydroksychlorochiną.

OPTYMALNE LECZENIE NPTRU

Zasady leczenia NPTRU opierają się głównie na wynikach badań obserwacyjnych i opinii ekspertów i zostały one ujęte w rekomendacjach EULAR-u [4]. Leczenie zaburzeń neuropsychiatrycznych w toczniu jest bardzo zindywidualizowane i każdy przypadek wymaga odrębnego potraktowania.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku tocznia z objawami neuropsychiatrycznymi zależy od podłoża zmian chorobowych. Na początku należy wykluczyć wtórne przyczyny powikłań, takie jak: infekcje, zaburzenia metaboliczne czy skutki uboczne leków. Po stwierdzeniu, że obserwowane objawy są skutkiem tocznia jako takiego, należy ocenić, czy mają one charakter zapalny/immunologiczny czy też naczyniowy- zakrzepowo/zatorowy.

Jeżeli w przebiegu choroby dominuje proces zapalny/immunologiczny i w obrazie choroby dominuje wysoka aktywność tocznia, wskazane jest wdrożenie glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych jak cyklofosfamid, azatiopryna lub mykofenolan. W ostrych stanach zaleca się podawanie GKS i cyklofosfamid w postaci pulsów dożylnych. Opisane wyżej postępowanie zaleca się w przypadku:

- aseptycznego zapalenia opon mózgowych,
- psychoz,
- ostrego zespołu majaczeniowego,
- poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego,
- neuropatii n. czaszkowych i obwodowych,
- stanu padaczkowego opornego na leczenie pod warunkiem wykluczenia przyczyn innych niż TRU [4, 20].

Włączenie leków przeciwplatek i antykoagulacyjnych wskazany jest w przypadku schorzeń o podłożu zakrzepowo-zatorowym, takich jak: choroba naczyń mózgowych i ogniskowe objawy deficytu neurologicznego, zwłaszcza przy współistnieniu APLA. W pierwotnej prewencji u chorych z wykrywanymi APLA zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w niskich dawkach. Celem prewencji wtórnej u chorych z utrzymującym się wysokim stężeniem przeciwciał antyfosfolipidowych zaleca się stosowanie antykoagulantów.

W wielu przypadkach trudno jest w sposób pewny ustalić podłoże zmian neuropsychiatrycznych i często proces zapalny i zakrzepowy mogą współistnieć ze sobą. Dzieje się tak np. w przypadkach udarów mózgowych z towarzyszącą wysoką aktywnością tocznia. Wówczas w praktyce stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe w skojarzeniu z immunosupresją. W przypadku poprzecznego zapalenia rdzenia z obecnością przeciwciał antyfosfolipi-

dowych oprócz intensywnej immunosupresji w postaci pulsów z metyloprednizolonu i cyklofosfamid dodaje się leczenie przeciwkrzepliwe. Antykoagulacja może mieć też zastosowanie w przypadku różnych powikłań neurologicznych skojarzonych z obecnością przeciwciał APLA, takich jak: płasawica, neuropatia nerwu wzrokowego, mielopatia oporna na leczenie i inne.

Spośród leków stosowanych w NPTRU należy podkreślić korzystny wpływ hydroksychlorochiny. Wykazano, że jej stosowanie wpływa na zmniejszenie stopnia nieodwracalnego uszkodzenia narządów oraz śmiertelności. Może ona zapobiegać powikłaniom zwłaszcza w chorobie naczyń mózgowych, zmniejsza częstotliwość zaburzeń lipidowych i zespołu polimetabolicznego oraz wykazuje działanie ateroprotekcyjne. Ponadto powoduje zmniejszenie stężenia APLA i ma działanie przeciwzakrzepowe. Okazało się że o 68% zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowych w SLE [8].

Leczenie ciężkich przypadków zaburzeń neuropsychiatrycznych opornych na immunosupresję obejmuje plazmaferezy, dożylny wlew immunoglobulin oraz podawanie rytuksymabu. Rytuksymab to przeciwciało monoklonalne anty-CD20, które powoduje czasową deplecję limfocytów B, stosowane rutynowo w leczeniu chłoniaków nieziarniczych oraz RZS. Opisano korzystny wpływ tej terapii w opornych na leczenie przypadkach NPTRU o domniemanym podłożu zapalno/immunologicznym, takich jak: majaczenie, psychozy, poprzeczne zapalenie rdzenia i aseptyczne zapalenie opon mózgowych [4, 11, 12].

W wielu przypadkach stosuje się leczenie objawowe, jak leki przeciwpadaczkowe w przypadku nawrotowych napadów drgawkowych, leki przeciwpsychotyczne w psychozach lub przeciwdepresyjne w zaburzeniach nastroju.

PIŚMIENNICTWO

1. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatology*. 2004;31:2156-2162.
2. American College of Rheumatology. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608.
3. Hanly JG, Urowitz MB, Su L et al. Short term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;59:721-729.
4. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of the task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2074-2082.
5. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:65-273.
6. Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A et al. Italian Society of Rheumatology, Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus – does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology*. 2012; 51:157-168.
7. Ainala H, Hietaharju A, Loukkola J et al. Validity of the new American College of Rheumatology Criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001;45:419-423.

8. Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M et al. The diagnosis and clinical management of neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmunity*. 2016;74:41-72
9. Luyendijk J, Steens SCA, Ouwendijk WJN et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus – lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2011;63:722-732
10. Zimny A, Szmyrka-Kaczmarek M, Szewczyk P et al. In vivo evaluation of brain damage in the course of systemic lupus erythematosus using magnetic resonance spectroscopy, perfusion weighted and diffusion-tensor imaging. *Lupus*. 2014; 23: 10-19.
11. Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41: 364-372.
12. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D et al. Efficacy of rituximab (anti CD 20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:470-475.
13. Hanly JG, Cassel K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: results of a 5 year prospective study. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1542-1543.
14. Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12:883-890.
15. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Calvo LM et al. Dementia associated with the antiphospholipid syndrome: clinical and radiological characteristics of 30 patients. *Rheumatology*. 2005;44:95-99.
16. Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JY et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:19854-19859.
17. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:843-853.
18. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology*. 2008;47:1489-1502.
19. Nishimura K, Omori M, Sato Y et al. New-onset psychiatric disorders after corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: an observational case series study. *J Neurol*. 2014; 261: 2150-2158.
20. Fanuriakis A, Pamfil C, Sidiropoulos P et al. Cyclophosphamide in combination with glucocorticoids for severe neuropsychiatric lupus erythematosus: a retrospective, observational two centre study. *Lupus*. 2016;25:627-636.
21. Katzaw A, Solodov I, Brodsky O et al. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum*. 2007;56:938-948.
22. Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA et al. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:678-683.
23. Palagini L, Mosca M, Tani C et al. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus*. 2013;22:409-416.
24. Mitsikostats DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*. 2004;127:1200-1209.
25. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2004; 63: 1808-1812.
26. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerger B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64: 102-2107.
27. Cimaz R, Meroni PL, Schoenfeld Y. Epilepsy as a part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus*. 2006;15:191-197.
28. Caronti B, Calderaro C, Alessandri C et al. Serum anti- β -2 glycoprotein I antibodies from patients with antiphospholipid antibody syndrome bind central nervous system cells. *J Autoimmunity*. 1998;11:425-429.
29. Hanly JG, Urowitz MB, Su L et al. Gordon C, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Romero Diaz J, Wallace DJ et al. Seizure disorder in systemic lupus erythematosus – results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1502-1509.
30. Baizabal-Carvallo JF, Delgadillo-Marquez G, Estanol B et al. Clinical characteristics and outcomes of the meningitides in systemic lupus erythematosus. *European Neurology*. 2009;61:143-148
31. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW. Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives. *Drugs*. 2016;76:459-483.
32. Szmyrka-Kaczmarek M, Pokryszko-Dragan A, Pawlik B et al. Antinuclear and antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis. *Lupus*. 2012;21:412-420.
33. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome – where do we stand? *Rheumatology*. 2005;44:434-442.
34. Mikdashi J, Handwerger B, Langenberg P et al. Baseline disease activity, hyperlipidemia and hypertension are predictive factors for ischaemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 2007;38:281-285.
35. Szmyrka-Kaczmarek M, Daikeler T, Benz D et al. Familial inflammatory Sneddon's syndrome – case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2005;24:79-82.
36. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2005;118:1415-1425.
37. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruga I et al. Evidence based recommendations for the prevention and long term management of thrombosis in antiphospholipid antibody positive patients: report of task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20:206-218
38. Cervera R, Asherson RA, Font J et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic and immunologic characteristics in 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine*. 1997;76:203-212.
39. Saison J, Costedoat-Chalumeau N, Maucourt-Boulch D et al. Systemic lupus erythematosus associated acute transverse myelitis: manifestations, treatments, outcomes and prognostic factors in 20 patients. *Lupus*. 2015;24:74-81.
40. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:120-124.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Magdalena Szmyrka

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 734 33 00, 71 734 33 20
e-mail: magdalena.szmyrka@umed.wroc.pl

Nadesłano: 20.06.2017

Zaakceptowano: 31.07.2017

ROLA LUDZKIEGO MIKROBIOMU W PATOGENEZIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW – PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

THE ROLE OF THE HUMAN MICROBIOM IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS – A LITERATURE REVIEW

Magdalena Krajewska-Włodarczyk

ODDZIAŁ REUMATOLOGII MIEJSKIEGO SZPITALA ZESPOLONEGO W OLSZTYNIE, OLSZTYN, POLSKA

STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą, postępującą, autoimmunologiczną chorobą z licznymi objawami stawowymi, pozastawowymi i ogólnoustrojowymi. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów jest wieloczynnikowa, obejmująca czynniki genetyczne i środowiskowe. Postępy w technikach sekwencjonowania umożliwiły bardziej precyzyjne oznaczenie populacji mikroorganizmów bytujących w ludzkim ciele. Dostępne dane potwierdzają istnienie związku między zmianami mikroflory i reumatoidalnym zapaleniem stawów, lecz wciąż nie jest jasne, czy zmiany mikrobiomu są czynnikiem patogenetycznym, czy tylko wynikiem choroby autoimmunologicznej. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów najczęściej opisywanym związkiem między chorobą a mikroflorą jest dysbioza jamy ustnej, obserwowana zwłaszcza u osób z chorobami przyzębia. Biorąc pod uwagę wysoką zmienność i mnogość mikroorganizmów żyjących w ścisłej zależności z ludzkim gospodarzem, określenie korzystnego mikrobiomu jest trudnym zadaniem. Potrzeba jest prowadzenia dalszych badań w celu ustalenia, w jaki sposób ludzki mikrobiom wpływa na podatność na zachorowanie oraz określenia roli zmian mikrobiomu w patogenezie RZS, rozwoju objawów klinicznych i progresji choroby. Precyzyjne opisanie dysbiozy charakterystycznej dla reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zrozumienie dynamicznych zależności między mikroorganizmami i ich gospodarzem może w przyszłości pomóc w zaplanowaniu zindywidualizowanego postępowania leczniczego dla każdego chorego i osiągnięciu wyższej skuteczności prowadzonej terapii.

SŁOWA KLUCZOWE: mikrobiom, reumatoidalne zapalenie stawów, dysbioza

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic, progressive, autoimmune disease with numerous articular, extra-articular and systemic manifestations. The cause of rheumatoid arthritis is multifactorial including genetic and environmental factors. Recent advantages in sequencing techniques have allowed the deep characterization of the human microbiota. Available evidence confirms the existence of an association between dysbiosis and rheumatoid arthritis but it still remains unclear whether alterations in the microbiome are a pathogenic cause or an effect of autoimmune disease. In patients with rheumatoid arthritis the most supported association between disease and microbiota is with the oral dysbiosis usually observed in patients with periodontitis. Given the strong variability and abundance of microbes living in close relation with human host, it becomes a difficult task to define what should be considered the favorable microbiome. There is need for broader studies to establish how the human microbiome contributes to disease susceptibility, and to characterize the role of microbial diversity in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, disease manifestation, and progression. The identification of dysbiosis specific for rheumatoid arthritis and the understanding of the dynamic interaction between microbiota and their host may help in establishing an individualized management for each patient with rheumatoid arthritis, and achieve a better efficacy of the therapy.

KEY WORDS: microbiome, rheumatoid arthritis, dysbiosis

Wiad Lek 2017, 71, 4, 798-803

WPROWADZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to ogólnoustrojowa choroba o przewlekłym przebiegu i złożonej patogenzie obejmującej czynniki genetyczne i środowiskowe. Organizm człowieka jest jednym ze środowisk zasiedlanych przez mikroorganizmy, zwykle saprofityczne, komensalne lub sporadycznie chorobotwórcze, określane mianem mikrobiota. Wszystkie drobnoustroje, ich genomy oraz wzajemne zależności tworzą mikrobiom [1]. Liczba komórek mikrobiomu jest dziesięciokrotnie wyższa niż liczba komórek ludzkiego ciała, a jego skład jakościowy ulega zmianom zależnym od wieku, sposobu odżywiania, warunków

socjalno-bytowych i czynników genetycznych. Populacja mikroustrojów lokalizuje się w określonych częściach organizmu człowieka, a przez rywalizację o miejsce i pokarm z drobnoustrojami patogennymi pełni funkcję ochroną. Wprowadzenie zaawansowanych metod genotypowych, w tym analizy sekwencji wysoce konserwatywnego *locus* bakteryjnego DNA – genu 16S rRNA ujawniło, że większości drobnoustrojów wchodzących w skład ludzkiego mikrobiomu nie można wyhodować *in vitro*. Jednocześnie metoda ta ułatwiła wykrycie i identyfikację gatunków mikroorganizmów przez porównanie nowo rozpoznanych sekwencji 16S rRNA z sekwencjami zgromadzonymi w dostępnych

bazach danych [2]. Identyfikacja mikroustroju nie określa jednak ani jego biologicznych cech, ani pełnionej funkcji w złożonym ludzkim ekosystemie. Genomika populacyjna drobnoustrojów środowiskowych (metagenomika), zajmująca się badaniem zbiorczego genomu mikrobiota na podstawie DNA pozyskanego ze środowiska, zezwala pośrednio na poznanie cech badanych mikroorganizmów, przy założeniu, że prawie 80% bakteryjnego genomu to regiony odpowiedzialne za kodowanie białek i większość sekwencji metagenomu stanowią geny związane z określoną funkcją [2, 3]. W naturalnych warunkach wzrost większości bakterii wydaje się zależeć także od wpływu innych bakterii obecnych w określonym mikrobiomie. Technika iCHIP (*insertional chromatin immunoprecipitation*) umożliwia hodowlę bakterii w ich naturalnym środowisku, co pozwala na identyfikację drobnoustrojów, które nie wzrastają w warunkach laboratoryjnych na sztucznym podłożu [4].

WPŁYW MIKROBIOTA NA UKŁAD ODPORNOŚCI

Odporność miejscowa i ogólnoustrojowa pozostaje w związku z mikroflorą komensaliczną obecną w przewodzie pokarmowym, układzie oddechowym, układzie moczowo-płciowym oraz na skórze [5]. Najwięcej dotychczas przeprowadzonych badań skupia się na mikroorganizmach zasiedlających przewód pokarmowy.

Bakterie komensalne wykazują część wspólnych cech z bakteriami chorobotwórczymi w reakcji z układem immunologicznym człowieka. Pewne składowe ściany komórkowej, jak np. lipopolisacharyd lub endotoksyna (LPS – *lipopolysaccharide*), kwasy lipoteichowe oraz peptydoglikan wpływają na ekspresję inflammasomów, lektyn typu C, RIG podobnych helikaz (RLH – *RIG-like helicases*) oraz receptorów Toll-podobnych (TLR – *Toll-like receptor*) obecnych na powierzchni komórek tucznych, dendrytycznych i makrofagów, również na komórkach nabłonka jelitowego i dróg oddechowych [6, 7].

Bakterie niepatogenne zasiedlające przewód pokarmowy są jednym z pierwszych czynników aktywujących rozwój i dojrzewanie układu immunologicznego. Już w okresie płodowym na powierzchni enterocytów pojawiają się receptory TLR-2 i TLR-4 rozpoznające wzorce patogenności (PRRs – *pathogen recognition receptors*), w tym endotoksynę, peptydoglikan, kwasy uronowe bakterii i białka szoku termicznego. W wyniku aktywacji szlaków sygnałowych dochodzi do produkcji i wydzielania prozapalnych cytokin, takich jak: TNF α , interleukiny (IL) 1, IL-6, IL-8, IL-12 [8, 9]. Komórki nabłonka jelitowego, komórki Panetha i komórki dendrytyczne wydzielają endogenne substancje przeciwbakteryjne, takie jak lizozym i fosfolipazę oraz liczne peptydy przeciwdrobnoustrojowe, jak α -defensyny, angiogeninę 4 czy czynnik Reg III γ , będący lektyną typu C produkowaną po aktywacji receptorów TLR [10]. Wiele jest dowodów regulującego oddziaływania mikrobiontów na odpowiedź zapalną gospodarza. Szczepy ziarniaków *Enterococcus* regulujące fosforylację receptorów aktywowanych proliferatami peroksyzomów gamma (PPAR- γ – *peroxisome proliferators-activated receptor γ*) wpływają na zwiększenie

wytwarzania przeciwzapalnej IL-10 [11]. Obecny w jelitach większości dorosłych *Bacteroides thetaiotaomicron* aktywuje receptor PPAR- γ , który za pośrednictwem jednostki RelA jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (NF- κ B – *nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells*), hamuje pobudzenie prozapalnych szlaków sygnalizacyjnych [12]. *Bacteroides thetaiotaomicron*, podobnie jak *Saccharomyces boulardii*, produkuje czynnik zapobiegający degradacji inhibitora I κ B α (*inhibitor of κ B α*) i ograniczając uwalnianie czynnika NF- κ B zmniejsza wydzielanie prozapalnej IL-8 [13]. W zachowaniu jelitowej homeostazy ważną rolę regulacyjną pełnią immunoglobuliny IgA wydzielane przez jelitową tkankę limfatyczną (GALT – *gut-associated lymphoid tissues*) [14] oraz jelitowa fosfataza zasadowa, biorąca udział w defosforylacji fosforanowych reszt lipopolisacharydu, przez co bakterie tracą zdolność do przylegania do enterocytów i penetracji przez komórki nabłonka jelitowego [15].

Bakterie komensalne mikrobiomu skórno zwiększają wrodzoną odporność keratynocytów, nasilając aktywność adenozymonofosforanu (AMP) i obniżając supresję jądrowego czynnika NF- κ B. Komensalne gronkowce skórne zwiększają produkcję peptydów przeciwdrobnoustrojowych, w tym defensyny β 3 oraz RNAzy 7 w keratynocytach przez aktywację TRL-7, receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor*) oraz czynnika NF- κ B. Gronkowce patogenne pogłębiają supresję czynnika NF- κ B, aktywując szlak sygnałowy kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK – *mitogen-activated protein kinase*) i kinazy fosfotydyloinozytolu 3 [16]. Gronkowce koagulazo-ujemne z gatunku *Staphylococcus epidermidis* przy pomocy wytwarzanych modulin hamują wzrost paciorkowców z grupy A oraz *Staphylococcus aureus*, a produkując kwas lipoteichoowy aktywujący TLR-2 i TLR-3, osłabiają proces zapalny w skórze [17]. Aktywacja receptorów Toll-podobnych, NOD-podobnych i receptorów mannozy, odbywająca się przy udziale flageliny i lipopolisacharydu wytwarzanych przez bakterie Gram-ujemne, peptydoglikanu i kwasu lipoteichoowego wytwarzanych przez bakterie Gram-dodatnie oraz zymozyny i mannany ścian komórkowych grzybów, wiąże się z zapoczątkowaniem odpowiedzi immunologicznej [18].

MIKROBIOM W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

Mikrobiom jamy ustnej w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Jamę ustną człowieka zasiedla ponad 700 gatunków bakterii [19]. Po dolnym odcinku przewodu pokarmowego, jama ustna jest drugim co do wielkości rezerwuarem bakterii w ludzkim ciele, reprezentowanym głównie przez gromady *Firimicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes* i *Fusobacteria* [20]. Wiele doniesień podkreśla istnienie związku między występowaniem chorób przyzębia i reumatoidalnego zapalenia stawów. W największym dotychczas przeprowadzonym badaniu populacyjnym, przeprowadzonym w Tajwanie, obejmującym ponad 13 tysięcy chorych z nowo rozpozna-

nym RZS i grupę prawie 140 tysięcy osób bez zapalenia stawów, zaobserwowano większą częstość występowania periodontopatii wśród chorych na RZS [21]. Podobnie w ostatnio przeprowadzonej przez Fuggle i wsp. metaanalizie 21 badań oceniających głębokość kieszonki dziąsłowej oraz występowanie krwawienia podczas tego pomiaru (BOP – *risk of bleeding on probing*) choroby przyzębia częściej obecne były w grupie osób chorych na RZS niż w grupie kontrolnej [22]. W obu przedstawionych pracach związek RZS z zapaleniem przyzębia był jednak dość słaby, chociaż statystycznie istotny. Smit i wsp. używając wskaźnika periodontologicznego DPSI (*Dutch periodontal screening index*) oceniającego zaawansowanie chorób przyzębia, zdecydowanie częściej umiarkowane i ciężkie zapalenie przyzębia rozpoznali wśród chorych na RZS niż w populacji ogólnej [23]. Liczne dostępne doniesienia, w większości oparte na ocenie małych grup, także sugerują zależność obecności zapalenia przyzębia i reumatoidalnego zapalenia stawów [24–29], a leczenie periodontopatii, w kilku badaniach miało nawet obniżać aktywność choroby w RZS [30–32]. Nie jest wiadome, czy przewlekłe choroby przyzębia są czynnikiem wywołującym reumatoidalne zapalenie stawów, ale zainteresowanie wzbudza zdolność betlenowej, Gram-ujemnej, patogennej bakterii *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), do cytrulinacji reszt argininowych za pomocą deiminazy peptydylo-argininowej (PAD – *peptidyl arginine deiminase*) [33]. Utrata tolerancji immunologicznej dla białek cytrulinowanych jest znanym czynnikiem biorącym udział w patogenezie RZS [34, 35]. *P. gingivalis* jest obecnie jedyną znaną bakterią wytwarzającą PAD i, pomimo różnic między wariantami bakteryjnym a ludzkim tych enzymów, u chorych na RZS PAD pochodzenia bakteryjnego może prowadzić do nieodwracalnej cytrulinacji białek, zwłaszcza α -enolazy i fibrynogenu [36, 37]. Wyniki dotychczasowych badań, oceniających związek występowania chorób przyzębia z produkcją przeciwciał przeciw cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi (aCCP – *anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies*) są różne. Część badaczy nie obserwowała istotnej zależności występowania i nasilenia periodontopatii z obecnością przeciwciał aCCP lub czynnika reumatoidalnego [23, 26, 38]. Oprócz tych badań, opublikowano również liczne doniesienia dotyczące zwiększonej predyspozycji chorych na RZS z obecnymi przeciwciałami aCCP do rozwoju przewlekłych chorób przyzębia w porównaniu z kontrolnymi grupami chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów lub z populacją zdrową [33, 39–42]. Rozbieżności te mogą być konsekwencją doboru różnych grup kontrolnych, stosunkowo niewielkich grup badanych, różnic rasowych oraz użytych w pracach różnych klasyfikacji oceny ciężkości zapalenia przyzębia. W niedawno opublikowanym badaniu Lange i wsp. u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z obecnymi przeciwciałami aCCP, przeciwciała przeciw *P. gingivalis* oznaczane były w znacznie wyższych mianach niż w grupie chorych bez przeciwciał aCCP [43]. *P. gingivalis* jest prawdopodobnie najlepiej poznanym, lecz nie jedynym periopatogenem mogąym uczestniczyć w patogenezie przewlekłego zapalenia sta-

wów. Wydaje się, że bakterie patogenne, bytujące w jamie ustnej mogą okresowo wywoływać bakteriemię na skutek uszkodzenia błony śluzowej podczas mycia zębów, żucia i w trakcie przeprowadzanych procedur stomatologicznych. W płynie stawowym chorych na RZS wykrywano DNA *P. gingivalis* oraz m. in. *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, a także *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens* i *Fusobacterium nucleatum* [44–47].

MIKROBIOM JELITOWY W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

Dane z badań prowadzonych na modelach zwierzęcych potwierdzają możliwość wpływania jelitowego mikrobiomu na rozwój przewlekłego zapalenia stawów. Na podstawie wcześniejszych prac donoszono o możliwości wywołania obrazu reumatoidalnego zapalenia stawów u transgenicznym myszy hodowanych w warunkach sterylnych (*germ-free*), po ekspozycji tych zwierząt na gatunki *Lactobacillus* stymulujące limfocyty Th17 i hamujące limfocyty T regulatorowe (Treg) [48]. Badanie jelitowego mikrobiota metodą sekwencjonowania 16S rRNA u myszy szczepu DBA/1 w grupach, które rozwinęły i nie rozwinęły zapalenia stawów indukowanego kolagenem (CIA – *collagen induced arthritis*), wykazało znaczące różnice w dystrybucji mikroflory w obu grupach. W grupie myszy podatnych na rozwój CIA, przed rozwinięciem zapalenia stawów obserwowano więcej operacyjnych jednostek taksonomicznych (OTUs – *operational taxonomic units*) powiązanych z rodzajem *Lactobacillus*, natomiast wraz z rozwojem zapalenia stawów wzrastała liczebność OTUs powiązanych z rodzinami *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* i S24-7. Jednocześnie myszy *germ-free*, które zostały zasiedlone przez mikrobiota myszy podatnych na rozwój CIA, zdecydowanie częściej demonstrowały objawy zapalne stawów niż te, które eksponowano na mikrobiota myszy opornych na kolagenowe zapalenie stawów [49]. W innym badaniu przeszczepienie próbek kału pobranych od chorych z wczesnym RZS do jelit myszy *germ-free* podatnych na zapalenie stawów, zwiększało szanse rozwoju zapalenia stawów, prawdopodobnie przez proliferację i aktywację limfocytów Th17 w jelicie i regionalnych węzłach chłonnych. Próbkę kału chorych na wczesną postać RZS poddane sekwencjonowaniu 16S rRNA okazały się być zdominowane przez *Prevotalla copri* [50]. Wyniki kolejnych prac na modelach zwierzęcych zapalenia stawów, indukowanych bakteriami SFB (*segmented filamentous bacteria*), z użyciem myszy K/BxN, wskazują na regulacyjny wpływ mikrobiota na rozwój i aktywność RZS m.in. przez wzrost produkcji w jelicie osoczowego amyloidu A, będącego białkiem ostrej fazy, aktywującego komórki dendrytyczne blaszki właściwej jelita cienkiego, stymulujące różnicowanie limfocytów CD4 do Th17 [51] oraz za pośrednictwem limfocytów folikularnych pomocniczych (T_{fh} – *follicular helper T cells*), niezależnie od limfocytów Th17 [52].

Wyniki badań prowadzonych wśród osób chorych na RZS, także ukazują związek obecności choroby z mikroflorą jelitową. Bakterie, takie jak *Mycoplasma fermentans* [53] czy *Escherichia coli* [54], przedstawiane były jako

mikroorganizmy potencjalnie biorące udział w patogenezie RZS. W kolejnej pracy, u chorych na RZS opisano zmniejszoną różnorodność częstych taksonów przy jednoczesnym rozroście rzadkich taksonów, zwłaszcza trzech rodzajów *Collinsella*, *Eggerthella* i *Faecalibacterium*. Szczególny związek zaobserwowano między znacznie zwiększoną pulą *Collinsella* i wzrostem produkcji IL-17A, a dodatkowo na modelu mysim stwierdzono zależny od obecności *Collinsella* wzrost przepuszczalności jelita i nasilenie aktywności zapalenia stawów [55]. Liu i wsp. analizując skład microbiota jelitowego i jego związku z RZS, wykazali w próbkach kału chorych na wczesną postać RZS zwiększoną ilość gatunków *Lactobacillus* i większe zróżnicowanie gatunków tych bakterii w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych [56]. W 2015 r. opublikowano wyniki analizy metagenomicznej microbiomu, opartej o sekwencjonowanie genomu metodą *shotgun* („strzału na ślepo”), identyfikującej ponad 117200 markerów genowych, różniących się między chorymi na RZS i grupą kontrolną. W oparciu o uzyskane dane opisano klasty genów *Gordonibacter pamelaiae*, *Clostridium asparagiforme*, *Eggerthella lenta*, *Lachnospiraceae bacterium* oraz *Lactobacillus species*, *Bifidobacterium dentium* i *Ruminococcus lactaris*, jako występujące znacznie częściej u chorych na RZS. Jednocześnie zwrócono uwagę na zmniejszenie puli *Haemophilus species* u chorych na RZS w porównaniu z osobami bez zapalnej choroby stawów. Dysbioza jelitowa miała tu wpływ na stężenie w osoczu immunoglobulin A i G, przeciwciał antycytrulinowych i czynnika reumatoidalnego. Bardzo ciekawym spostrzeżeniem było również zwrócenie uwagi na częściowe przywrócenie równowagi mikrobiologicznej jelit po leczeniu RZS lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) [57].

MIKROBIOTA JAKO POTENCJALNY CEL TERAPEUTYCZNY W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

Wydaje się, że zaburzenia równowagi mikroflory obserwowane u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów mogą stać się jednym z celów terapeutycznych RZS. Pomimo że brak jest bezpośrednich dowodów na skuteczność wspomnianego leczenia, dostępne piśmiennictwo sugeruje taką możliwość. Niektóre antybiotyki mogą redukować objawy związane z aktywnością RZS [58], nawet wśród chorych odpowiadających niewystarczająco na tradycyjne LMPCh lub źle tolerujących takie leczenie [59], przeciwnie, częściowa deplecja naturalnej flory bakteryjnej, wywołana u myszy z kolagenowym zapaleniem stawów, skojarzona była z nasileniem aktywności choroby [60]. Probiotyki – podawane doustnie wyselekcjonowane kultury bakteryjne, wydają się być użyteczne w normalizacji zaburzeń mikroflory u chorych na RZS. W badaniach prowadzonych na zwierzęcym modelu zapalenia stawów, podawanie *Lactobacillus casei* wiązało się ze spadkiem stężenia w osoczu IL-1 α , IL-6, IL-12 i TNF α [61, 62], a nawet ze znaczącym zmniejszeniem stanu zapalnego błony maziowej, tworzenia się łuszczyki oraz destrukcji kostnej [63]. Niewiele

jest danych, dotyczących skuteczności suplementacji probiotykowej w redukcji klinicznych i laboratoryjnych manifestacji reumatoidalnego zapalenia stawów. U chorych otrzymujących przez dwa miesiące probiotyki zawierające *Bacillus coagulans*, występowała istotna poprawa w zakresie bolących i obrzękniętych stawów oraz spadek stężenia białka C-reaktywnego [64]. Podobnie suplementacja *Lactobacillus casei* 01, trwająca 8 tygodni i towarzyszące jej zmiany microbiota przewodu pokarmowego, skojarzona była ze zmniejszeniem liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, obniżeniem stężenia CRP oraz osoczowych TNF α , IL-6 i IL-12 [65]. Opisano również zupełny brak efektu przyjmowania przez 3 miesiące *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus reuteri* na oceniane wskaźniki aktywności choroby wśród badanych 15 osób z rzs [66].

PODSUMOWANIE

Nowoczesne techniki molekularne pozwalają obecnie na znacznie bardziej szczegółową charakterystykę mikroorganizmów bytujących w ludzkim ciele, a dostępne piśmiennictwo dostarcza danych dotyczących różnic jakościowych i ilościowych między mikroflorą obecną u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów a osób zdrowych. Wydaje się, że zaburzenia microbiomu mogą stanowić jeden z wielu patogenetycznych czynników biorących udział w rozwoju RZS. Zmiany mikroflory u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, związane ze stosowaną antybiotykoterapią lub suplementacją probiotykami mogą wiązać się ze zmianami aktywności choroby. Analiza i poznanie roli ludzkiego microbiomu, w tak złożonej chorobie jaką jest RZS wymaga z pewnością jeszcze wielu badań. Identyfikacja charakteru dysbiozy specyficznej dla reumatoidalnego zapalenia stawów przyczyniłaby się do rozwoju metod terapeutycznych wycelowanych w przywrócenie korzystnego składu mikroflory, pośrednio wpływając na objawy i przebieg choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–214.
2. Handelsman J. Metagenomics: Application of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68:669–685.
3. Relman DA. New technologies, human-microbe interaction, and the search for previously unrecognized pathogens. *J Infect Dis*. 2002;186:254–258.
4. Fujita T, Fuji H. Efficient isolation of specific genomic regions by insertional chromatin immunoprecipitation (iChIP) with a second-generation tagged LexA DNA-binding domain. *Adv Biosci Biotechnol*. 2012;3:626–629.
5. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Ann. Rev. Pathol*. 2012;7:90–122.
6. Pichlmair A. RIG-I-Mediated antiviral responses to single-stranded RNA searing 5'-phosphates. *Science* 2006;314:997–1001.
7. Kawai T, Akira S. The role of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int. Immunol*. 2009;21:317–337.
8. Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modification. *Nature* 2007;447:972–978.

9. Round JL, Lee SM, Li J et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*. 2011;332:974–977.
10. Brandl K, Plitas G, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. MyD88-mediated signals induce the bacterial lectin RegIII γ and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection. *J Exp Med*. 2007;204:1891–1900.
11. Are A, Aronsson L, Wang S et al. Enterococcus faecalis from newborn babies regulate endogenous PPAR γ activity and IL-10 levels in colonic epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:1943–1948.
12. Kelly D, Campbell JI, King TP. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA. *Nat Immunol*. 2004;5:104–112.
13. Acheson DW, Luccioli S.: Microbial-gut interaction in health and disease. *Mucosal immune responses*. Best Prac. Res. Clin. Gastroenterol. 2004;18:238–404.
14. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe*. 2007;2:328–339.
15. Goldberg RF, Austen WG, Zhang X et al. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:3551–3556.
16. Wanke I, Steffen H, Christ C et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol* 2011;13:282–290.
17. Iwase T, Uehara Y, Shinji H et al. Staphylococcus epidermidis Esp α inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010;465:346–349.
18. Lathrop SK, Bloom SM, Roa SM et al. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*. 2011;478:250–254.
19. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontology* 2000. 2006;42(1):80–87.
20. Dewhirst FE et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010; 192(19): 5002–5017.
21. Chen HH, Huang N, Chen YM et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1206–11.
22. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to mouth: a systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front. Immunol*. 2016;7:80.
23. Smit MD, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R222.
24. Kasser UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zonnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:2248–2251.
25. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72:779–787.
26. Pischon N, Pischon T, Kroger J et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*. 2008;79:979–986.
27. Garib BT, Qaradaxi SS. Temporomandibular joint problems and periodontal condition in rheumatoid arthritis patients in relation to their rheumatologic status. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:2971–2978.
28. Scher JU, Ubeda C, Equinda M et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3083–3094.
29. Potikuri D, Dannana KC, Kanchinadam S et al. Periodontal disease is significantly higher in non-smoking treatment-naive rheumatoid arthritis patients: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1541–1544.
30. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(3):134–7.
31. Ortiz P, Bissada N, Palomo L et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*. 2009;80(4):535–540.
32. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2005;32(4):412–6.
33. Mikuls TR, Payne JB, Yu F et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1090–1100.
34. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–2219.
35. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28(6):311–318.
36. Quirke AM, Lugli EB, Wegner N. Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):263–269.
37. Wegner N, Wait R, Sroka A et al. Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662–2672.
38. Susanto H, Nesse W, Kertia N et al. Prevalence and severity of periodontitis in Indonesian patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2013;84:1067–1074.
39. Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008;35:70–76.
40. Coburn BW, Sayles HR, Payne JB et al. Performance of self-reported measures for periodontitis in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Periodontol*. 2015; 86: 16–26.
41. Dissick A, Redman RS, Jones M et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*. 2010;81:223–230.
42. Gonzalez SM, Payne JB, Yu F et al. Alveolar bone loss is associated with circulating anti-citrullinated protein antibody (ACPA) in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2015; 86: 222–231.
43. Lange L, Thiele GM, McCracken C et al. Symptoms of periodontitis and antibody responses to Porphyromonas gingivalis in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14(1): 8.
44. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol*. 2009;36(12):1004–1010.
45. Moen K, Brun J, Valen M et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24(6): 656–663.
46. Moen K, Brun JG, Eribe ERK., Olsen I., Jonsson R. Oral bacterial DNAs in synovial fluids of arthritis patients. *Microb Ecol Heal Dis*. 2005; 17(1): 2–8.
47. Témoins S. Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18(3): 117.

48. Scher J.U., Abramson S.B. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7: 569–578.
49. Liu X., Zeng B., Zhang J. et al. Role of the gut microbiome in modulating arthritis progression in mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 30594.
50. Maeda Y., Kurakawa T., Umemoto E. et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(11): 2646–2661.
51. Wu, H.J. Ivanov, I.I. Darce, J. et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity* 2010; 32: 815–827.
52. Block K.E., Zheng Z., Dent A.L. et al. Gut microbiota regulates K/BxN autoimmune arthritis through follicular helper T but not Th17 cells. *J Immunol* 2016; 196(4): 1550–1557.
53. Johnson S., Sidebottom D., Bruckner F. et al. Identification of *Mycoplasma fermentans* in synovial fluid samples from arthritis patients with inflammatory disease. *J Clin Microbiol* 2000; 38(1): 90–93.
54. Newkirk MM, Zbar A, Baron M et al. Distinct bacterial colonization patterns of *Escherichia coli* subtypes associate with rheumatoid factor status in early inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2010;49(7):1311–1316.
55. Chen J, Wright K, Davis JM et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med* 2016; 8(1): 43.
56. Liu X, Zou Q, Zeng B. et al. Analysis of fecal *Lactobacillus* community structure in patients with early rheumatoid arthritis. *Curr Microbiol* 2013; 67(2): 170–176.
57. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat. Med.* 2015;21:895–905.
58. Ogrendik M. Effects of clarithromycin in patients with active rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:515–522.
59. Saviola G, Abdi Ali L, Rossini P et al. Clarithromycin in rheumatoid arthritis patients not responsive to disease-modifying antirheumatic drugs: An open, uncontrolled pilot study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20: 373–378.
60. Dorożyńska I, Majewska-Szczepanik M, Marcińska K, Szczepanik M. Partial depletion of natural gut flora by antibiotic aggravates collagen induced arthritis (CIA) in mice. *Pharmacol Rep.* 2014;66:250–255.
61. So JS, Kwon HK, Lee CG et al. *Lactobacillus casei* suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol Immunol.* 2008;45(9):2690–2699.
62. So JS, Lee CG, Kwon HK et al. *Lactobacillus casei* potentiates induction of oral tolerance in experimental arthritis. *Mol Immunol.* 2008;46(1):172–180.
63. Amdekar S, Singh V, Singh R, Sharma P, Keshav P, Kumar A. *Lactobacillus casei* reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: *Lactobacillus casei*: COX-2 inhibitor. *J Clin Immunol.* 2011;31:147–154.
64. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:1.
65. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2014; 30(4): 430–435.
66. Pineda ML, Thompson SF, Summers K, de Leon F, Pope J, Reid G. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit.* 2011;17(6):347–354.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Magdalena Krajewska-Włodarczyk

Oddział Reumatologii, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie
ul. Wojska Polskiego 30 10-229 Olsztyn,
tel.+48 89 6786651, faks+48 89 6786668,
e-mail: magdalenakw@op.pl

Nadestanie: 25.01.2017

Zaakceptowano: 31.07.2017

PARATHORMON I WITAMINA D W NIEWYDOLNOŚCI SERCA – TEORETYCZNY WPŁYW NA ROZWÓJ CHOROBY I POTENCJALNE PUNKTY UCHWYTU TERAPII

PARATHORMONE AND VITAMIN D IN HEART FAILURE – THEORETICAL INFLUENCE ON DISEASE DEVELOPMENT AND POTENTIAL THERAPY TARGETS

Agnieszka Kolaszko, Grzegorz Kubiak, Ewa Nowalany-Kozielska

II KATEDRA I ODDZIAŁ KLINICZNY KARDIOLOGII ŚUM, ZABRZE, POLSKA

STRESZCZENIE

Witamina D i parathormon (PTH), hormony regulujące gospodarkę wapniowo-fosforanową organizmu, wpływają również na układ sercowo-naczyniowy, przy czym ich działania są antagonistyczne. Artykuł podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat udziału witaminy D i parathormonu w patogenezie niewydolności serca (NS).

Stężenie parathormonu jest często zwiększone w niewydolności serca. Przez receptory zlokalizowane w kardiomiocytach, komórkach śródbłonna i mięśniach gładkich naczyń PTH wywiera niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Powoduje włóknienie i przerost mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, sprzyja powstawaniu zwapnień, nasila stres oksydacyjny, stymuluje syntezę FGF-23, zwiększa aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron przez stymulację nadnerczowej produkcji aldosteronu. Podniesione stężenie PTH jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w NS.

Witamina D, której niedobór jest powszechny w krajach rozwiniętych, ma odwrotny do PTH wpływ na układ krążenia. Receptory dla witaminy D (nVDR, mVDR) znajdują się w wielu tkankach, w tym kardiomiocytach, komórkach śródbłonna i mięśniach gładkich naczyń. Ma działanie antyproliferacyjne, moduluje układ renina-angiotensyna-aldosteron, reguluje ekspresję peptydów natriuretycznych, miozyny, układu metaloproteinaz, hamuje wydzielanie parathormonu, hamuje aktywność cytokin prozapalnych, działa antyarytmicznie i poprawia kurczliwość mięśnia sercowego. Witamina D obniża ciśnienie tętnicze, działa przeciwmiażdżycowo, hamuje reakcje zapalne i infekcje wirusowe, w tym również te potencjalnie kardiotropowe.

Optymalne stężenie witaminy D wydaje się mieć ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

SŁOWA KLUCZOWE: witamina D, parathormon, niewydolność krążenia

ABSTRACT

Vitamin D and parathormone (PTH) are hormones regulating calcium and phosphorus homeostasis. The aim of the article is to summarize the current knowledge in the field and to assess its impact on heart failure (HF) pathogenesis.

PTH serum concentration being frequently elevated in patients with HF has negative impact on circulatory system stimulating myocardial fibrosis, wall thickening and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity. PTH reacts with smooth muscle cells receptors mediating adrenergic and chronotropic activation resulting in increased oxidative stress, endothelial dysfunction, intracellular calcium overload and has negative influence on prognosis in chronic HF patients.

Vitamin D, which deficiency is common in developed countries, has widely distributed receptors including myocardium, endothelium and smooth muscle cells. Being an antiproliferative agent vitamin D modulates RAAS, regulates natriuretic peptides and myosine expression, suppresses inflammatory cytokines activity, has antiarrhythmic properties and increases myocardial contractility. It decreases arterial pressure, inhibits atherosclerosis progression and plays a protective role against inflammation including viral infections of cardiotropic potential.

Optimal vitamin D serum concentration has potential protective impact on cardiovascular system.

KEYWORDS: vitamin D, parathormone, heart failure

Wiad Lek 2017, 71, 4, 804-811

WSTĘP

Szacuje się, że od 1 do 2% dorosłych w populacji krajów rozwiniętych jest dotkniętych niewydolnością serca, z czego u około połowy chorych jest to niewydolność serca z obniżeniem funkcji skurczowej lewej komory [1]. W Polsce

problem niewydolności serca dotyczy około 600 tysięcy osób [2]. Niewydolność serca jest stanem, w którym serce nie jest zdolne do pompowania krwi w ilości, która jest potrzebna do pokrycia zapotrzebowania metabolicznego organizmu lub jest w stanie to zrobić przy zwiększonym ciśnieniu napełniania.

W niewydolności serca pojawia się szereg mechanizmów adaptacyjnych, pozwalających zachować jak najdłuższą funkcję serca jako pompy. Główne z nich to mechanizm Franka-Starlinga, aktywacja układu współczulnego i układów neurohormonalnych (głównie uwolnienie noradrenaliny oraz aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron) oraz przerost i przebudowa mięśnia sercowego. Mechanizmy te w początkowym okresie działają korzystnie poprzez zwiększenie obciążenia wstępnego, podtrzymanie ciśnienia krwi na poziomie potrzebnym do zapewnienia perfuzji kluczowych narządów, natomiast w długofalowym działaniu powodują zastój w krążeniu płucnym, zwiększają wydatek energetyczny i zaostrzają istniejącą już dysfunkcję mięśnia sercowego. Witamina D i parathormon (PTH), które są powiązane ze sobą przez wspólną regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej, mogą modulować rozwój niewydolności serca, przy czym ich działanie jest przeciwstawne [3].

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – *European Heart Association*) wyróżniają trzy grupy zaburzeń prowadzących do rozwoju niewydolności serca: choroby powodujące uszkodzenie mięśnia sercowego (choroba niedokrwienna serca, toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego, choroby autoimmunologiczne i zapalne, naciekanie, zaburzenia genetyczne oraz zaburzenia metaboliczne), patologie zaburzające warunki napełniania lewej komory (nadciśnienie tętnicze, dysfunkcje zastawek, choroby wsierdzia i osierdzia, patologie pozasercowe związane ze zwiększeniem rzutu serca lub z hiperwolemyą) oraz tachy- i bradyarytmie [1].

Najczęstszymi schorzeniami prowadzącymi do rozwoju niewydolności serca są choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze. W ich przebiegu często obserwuje się niedobór witaminy D bądź podwyższone stężenie parathormonu w surowicy. Ponadto, wytyczne ESC zwracają uwagę na zaburzenia hormonalne i niedobory składników odżywczych prowadzące do rozwoju niewydolności serca, między innymi na dysfunkcję przytarczyc i niedobór witaminy D (np. kardiomiopatia hipokalcemiczna u niemowląt w przebiegu głębokiego niedoboru witaminy D) [1, 4, 5].

Wydaje się, że również przebieg kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM – *dilated cardiomyopathy*), choroby o złożonej etiologii (m.in. mutacje genów białek sarkomerowych, cytoskieletu, błony jądrowej; uszkodzenie cytotoksyczne i pozapalne) może być modulowany przez witaminę D [6].

Niedobór witaminy D sprzyja powstawaniu arytmii, w tym migotania przedsionków oraz potencjalnie zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca [7, 8]. Wydaje się, że niedobór witaminy D lub podwyższone stężenie parathormonu mogą mieć wpływ na większość mechanizmów prowadzących do powstania bądź podtrzymania niewydolności serca [9].

Populacja polska, ze względu na położenie geograficzne, jest szczególnie narażona na niedobór witaminy D, co może wywoływać wtórną nadczynność przytarczyc [10]. Pacjenci z niewydolnością serca, z powodu ograniczenia aktywności fizycznej na świeżym powietrzu, są grupą wysokiego ryzyka niedoboru witaminy D; również częściej występuje u nich nadczynność przytarczyc, która jest wtórna do niewydolności krążenia.

PARATHORMON – DZIAŁANIE I METABOLIZM

Przytarczycy wydzielają parathormon w odpowiedzi na hipokalcemię. Podnosi on stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy, poprzez zwiększenie jego wchłaniania zwrotnego w cewkach nerkowych oraz uwalnia wapń z kości, poprzez pobudzanie funkcji osteoklastów. Pośrednio, przez swoje działanie regulujące nerkową 1 alfa hydroksylację 25(OH) witaminy D, powoduje wzrost wchłaniania wapnia w jelitach.

Parathormon jest hormonem polipeptydowym, wydzielanym przez komórki główne przytarczyc w postaci bioaktywnego białka, złożonego z 84 aminokwasów jako tak zwany *intact PTH*. Ten z kolei jest rozkładany do, również aktywnego, fragmentu N-końcowego, oraz nieaktywnego fragmentu C-końcowego. Fragment C-końcowy jest wydalany bezpośrednio przez nerki, natomiast obie formy biologicznie czynne są metabolizowane w wątrobie. W związku z powyższym czas półtrwania najczęściej oznaczanego w surowicy *intact-PTH* nie zależy w tak dużym stopniu od funkcji nerek, a jego stężenie dobrze koreluje z ilością wytwarzanego hormonu i jego aktywnością.

PARATHORMON – PATOFIZJOLOGIA I WPŁYW NA UKŁAD KRĄŻENIA

Podniesione stężenie parathormonu, poza pierwotną nadczynnością przytarczyc, występuje wtórnie do hipokalcemii, np. w niedoborze witaminy D lub w przewlekłej chorobie nerek (tzw. drugorzędowa nadczynność przytarczyc). Ma miejsce również w trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc, gdy długotrwałe działanie czynnika stymulującego nadmierną produkcję parathormonu nagle ustąpi, a przerosnięte przytarczycy nadal wytwarzają duże, już nieadekwatne ilości PTH. U pacjentów z niewydolnością serca stężenie parathormonu w surowicy jest często podniesione, co z kolei może nasilać objawy choroby i być wskaźnikiem gorszego rokowania [11].

Poza swoim klasycznym działaniem PTH wpływa na układ sercowo-naczyniowy poprzez receptory zlokalizowane w komórkach mięśnia sercowego, śródbłónka i mięśni gładkich naczyń. Przypisuje się mu szereg niekorzystnych efektów, takich jak: włóknienie i przerost serca, nadciśnienie tętnicze, powstawanie zwapnień, dysfunkcję śródbłónka, wywoływanie arytmii, dodatni efekt chronotropowy, nadmierną aktywację adrenergiczną, przeładowanie komórek wapniem, nasilenie stresu oksydacyjnego [12], stymulację nadnerczowej produkcji aldosteronu czy stymulację produkcji FGF-23, który zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe i śmiertelność [14].

Na wzrost stężenia PTH u pacjentów z NS wpływa kilka czynników: po pierwsze, w mechanizmie aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) dochodzi do wzrostu stężenia aldosteronu, który nasila nerkową utratę wapnia [14]; po drugie, powszechne stosowanie diuretyków pętlowych w tej grupie chorych zmniejsza pulę wapnia i magnezu w organizmie; po trzecie, postępująca niewydolność nerek na tle ich przewlekłego niedokrwienia, powoduje renetcję PTH oraz upośledzenie 1 alfa hydroksylacji 25(OH)D; po czwarte, pacjenci z NS często z powodu

obniżenia aktywności fizycznej i zmniejszonej ekspozycji na słońce mają znaczne niedobory witaminy D, co pobudza wydzielanie PTH. Jego stężenie wzrasta wraz ze stopniem aktywacji neurohormonalnej, która w początkowej fazie NS pełni funkcję kompensacyjną, by w późniejszym okresie nasilać niekorzystne procesy patogenetyczne [15].

Istnieje silny związek między wzrostem stężenia parathormonu a podwyższonym, nieprawidłowym ciśnieniem tętniczym, co skutkuje przerostem mięśnia sercowego oraz jego włóknieniem. Parathormon może również powodować włóknienie mięśnia sercowego w mechanizmie bezpośrednim, przez stymulację swoistego receptora i aktywację kinazy białkowej A oraz C [16, 17].

Wykazano, że PTH i jego auto/parakryny kuzyn PTHrP (*parathyroid hormone related peptide*) zwiększają częstość akcji serca poprzez wpływ na ośrodki rozrzuśnikowe [18], co u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącą nadczynnością przytarczyc wywiera niekorzystny efekt hemodynamiczny.

W niewydolności serca zostaje zachwiana równowaga wapniowa na poziomie komórkowym. Dochodzi do nadmiernej śródkomórkowej retencji wapnia oraz nieprawidłowego transportu jonów wapnia między cytozolem a retikulum endoplazmatycznym, poprzez układ SERCA2A/fosfolamban. To z kolei upośledza rozkurcz komórek mięśnia sercowego, prowadząc najpierw do jego dysfunkcji rozkurczowej, a następnie skurczowej.

PTH poprzez białka G zwiększa napływ jonów wapnia do kardiomiocytów, prowadząc do ich przeładowania wapniem, a w konsekwencji zaburzenia metabolizmu energetycznego komórki na skutek niedoboru fosforanów wysokoenergetycznych [19]. Ten niekorzystny efekt jest zredukowany przez werapamil.

Nadmiar PTH uszkadza naczynia krwionośne bezpośrednio poprzez upośledzenie funkcji śródbłonna, a zaburzenia gospodarki wapniowej na poziomie ogólnoustrojowym powodują wapnienie zastawek i mięśnia sercowego, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Coraz więcej przesłanek przemawia za ścisłą dwukierunkową interakcją parathormonu i aldosteronu, która może prowadzić do nieproporcjonalnie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, w przypadku podniesienia stężeń obu tych hormonów [12]. Parathormon, łącząc się ze swoistym receptorem, zwiększa stężenia wapnia w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy, co stymuluje wydzielanie aldosteronu. Ten ostatni z kolei, wiążąc się z receptorem mineralokortykoidowym upośledza m.in. funkcję miokardium i śródbłonna [20–22].

Wykazano, że zwiększone stężenie PTH jest związane ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, a u pacjentów z niewydolnością serca jest predyktorem hospitalizacji z powodu zaostrzenia NS oraz jest związane ze śmiertelnością całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych [23, 24].

Wu i wsp. wykazali, że stężenie parathormonu przy wypisie u pacjentów hospitalizowanych z powodu NS jest wskaźnikiem ponownej hospitalizacji i/lub zgonu z powodu zaostrzenia niewydolności serca, przy czym za optymalny punkt odcięcia uznano stężenie $<45,2$ pg/mL [25].

Stężenie parathormonu w surowicy nie jest rutynowo oznaczane u pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca, choć może ono być zarówno wskaźnikiem prognostycznym cięższego przebiegu choroby i zwiększonego ryzyka ponownej hospitalizacji z powodu dekomensacji układu krążenia, jak również narzędziem do monitorowania skuteczności leczenia pacjentów z niewydolnością krążenia.

Należy podkreślić, że część niekorzystnych efektów działania parathormonu jest zmniejszana, bądź nawet przerywana, przez leki blokujące aktywację neurohormonalną, stosowane w niewydolności serca (ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagonistów receptora angiotensyny II, inhibitory receptora aldosteronu, leki beta-adrenolityczne). Część efektów, np. związanych z przeładowaniem komórki wapniem, potencjalnie mogłaby być hamowana przez antagonistów wapnia, które jednak nie są zalecane w niewydolności serca, ale mogłyby odgrywać rolę prewencyjną np. u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez rozwiniętej skurczowej niewydolności serca [26]. Niestety, inna grupa leków powszechnie stosowanych do redukcji objawów NS, diuretyki pętlowe, poprzez zwiększanie wydalania wapnia z moczem, wzmacnia produkcję parathormonu [26].

Nie jest wykluczone, że leczenie nadczynności przytarczyc (zachowanie prawidłowego stężenia witaminy D, leczenie przewlekłej niewydolności nerek, ograniczenie spożycia fosforanów) u pacjentów z niewydolnością serca, u których zastosowano już optymalne klasyczne leczenie, dzięki przerywaniu błędnego koła aktywacji neurohormonalnej, może mieć korzystny wpływ na rokowanie.

WITAMINA D

Witamina D jest hormonem steroidowym, który, podobnie jak parathormon, od lat kojarzony był z równowagą wapniowo-fosforanową oraz metabolizmem kości. Jednak w latach 90. XX wieku, po odkryciu, że receptor dla witaminy D jest obecny w większości tkanek, stało się jasne, że witamina D ma o wiele szerszą funkcję, a jej działanie jest pleiotropowe [28]. Dotychczas jądrowy receptor dla witaminy D (nVDR – *nuclear vitamin D receptor*) odnaleziono w ponad 20 różnych tkankach, między innymi w kardiomiocytach, komórkach śródbłonna i mięśniach gładkich naczyń. Szacuje się, że kontroluje on około 3% ludzkiego genomu. Ponadto postuluje się istnienie receptora błonowego dla witaminy D (mVDR – *membrane vitamin D receptor*), kontrolującego szybkie otwieranie kanałów wapniowych, co m.in. zwiększa kurczliwość kardiomiocytów.

Dalsze badania epidemiologiczne wykazały, że wysokie stężenie witaminy D wiąże się ze zmniejszoną zapadalnością na choroby nowotworowe [29], a jej niedobór może mieć wpływ na rozwój i progresję takich chorób, jak: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca [30], cukrzyca [31], stwardnienie rozsiane [32], reumatoidalne zapalenie stawów [33] i inne choroby z autoagresji [34].

ŹRÓDŁA WITAMINY D I JEJ METABOLIZM

Głównym źródłem witaminy D u człowieka jest produkcja skórna pod wpływem promieniowania UVB. Znacznie mniejsza ilość witaminy D₃ (cholekalcyferolu) dostarczana jest w pokarmach pochodzenia zwierzęcego (tłuste ryby morskie, żółtka jaj, wzbogacane produkty mleczne), oraz jako witamina D₂ (ergokalcyferol) z produktów roślinnych.

W Europie Środkowej synteza skórna jest efektywna od kwietnia do września, natomiast od października do marca, ze względu na kąt padania promieni słonecznych, praktycznie nie zachodzi. Do zapewnienia optymalnej syntezy skórnej konieczna jest, trwająca minimum 15 minut, ekspozycja na promieniowanie UVB, obejmująca około 15–20% powierzchni ciała, to jest np. twarzy, dłoni i przedramion, bez stosowania filtrów ochronnych. W naszej szerokości geograficznej filtry ochronne mogą ograniczać syntezę witaminy D nawet o 90%.

Osoby o ciemnym kolorze skóry są bardziej podatne na niedobór witaminy D, ponieważ melanina pochłania promieniowanie UVB. Zauważono również, że osoby otyłe są bardziej narażone na niedobór witaminy D, co częściowo tłumaczy się faktem, że kalcytriol jest rozpuszczalny w tłuszczach i jego część może być „uwięziona” w tkance tłuszczowej, zmniejszając pulę krążącą w surowicy, połączoną z białkiem wiążącym (VDBP – *vitamin D binding protein*). Z tego powodu osoby otyłe (BMI > 30 kg/m²) wymagają dwu- trzykrotnie wyższych dawek suplementacyjnych witaminy D [35].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego podaż witaminy D u dorosłych (z żywności i/lub preparatów farmaceutycznych) powinna wynosić 800–2000 IU/dobę w okresie od września do kwietnia, a także w miesiącach letnich, jeżeli nie jest zapewniona wystarczająca synteza skórna. U osób po 65. roku życia synteza skórna witaminy D jest znacznie ograniczona, stąd zaleca się suplementację witaminą D w dawce 800–2000 UI/dobę przez cały rok, głównie ze względu na udowodnione działanie zapobiegające złamaniom i upadkom. W przypadku ciężkiego niedoboru witaminy D (poniżej 10 ng/ml) PTE rekomenduje u osób dorosłych spożywanie do 7000 IU/dobę przez 3 miesiące, pod kontrolą stężenia 25(OH)D, fosfatazy alkalicznej i wapnia w surowicy, a także wydalania wapnia z moczem co 1–3 miesiące [10, 36].

Około 80–90% cholekalcyferolu produkowane jest w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania słonecznego (UVB) na drodze nieenzymatycznej fotoizomeryzacji, skąd transportowany jest w połączeniu z białkiem wiążącym do wątroby, nerek i innych tkanek, gdzie ulega kolejnym hydroksylacjom. W wątrobie zachodzi hydroksylacja w pozycji C25, natomiast wskutek kolejnej hydroksylacji, w pozycji C1, powstaje najbardziej aktywny metabolit: dihydroksycholekalcyferol (1,25(OH)₂D; kalcytriol). 1 alfa hydroksylacja zachodzi w większości tkanek organizmu (w tym w komórkach mięśnia sercowego), jednakże stężenie kalcytriolu, oznaczane we krwi, zależy głównie od hydroksylacji nerkowej. Przekształcenie witaminy D w jej aktywną, dwuhydroksylovaną formę w nerkach jest pobudzane przez wzrost stężenia parathormonu, w odpowiedzi na hipokalcemię. Prawdopodobnie pozanerkowa 1 alfa hydroksylacja, regulowana głównie

dostępnością substratu (czyli krążącej w surowicy formy 25(OH)D), odpowiada za działanie parakryne witaminy D, ograniczone do danego narządu.

Kalcytriol (1,25(OH)₂D) jest główną aktywną postacią witaminy D w organizmie, o czasie półtrwania około 2–4 godzin, natomiast w surowicy krwi najczęściej oznaczany jest 25-hydroksycholekalcyferol (25(OH)D), którego okres półtrwania wynosi około 30 dni, przez co jest on dobrym wskaźnikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D.

Synergistyczne działanie witaminy D i parathormonu gwarantuje zachowanie prawidłowych wartości jonów wapnia w płynie pozakomórkowym, przy czym efekt działania witaminy D jest głównie długofalowy, natomiast parathormon reguluje poziom wapnia i fosforu w ciągu kilkunastu minut. Witamina D razem z parathormonem, poprzez aktywację osteoklastów, powoduje uwalnianie jonów wapnia i fosforanów z kości, pobudza wchłanianie zwrotne wapnia w kanalikach nerkowych, a zwiększa wydalanie fosforanów z moczem, natomiast w jelitach zwiększa absorpcję wapnia już bez bezpośredniego udziału parathormonu (działa on tutaj pośrednio poprzez pobudzanie przekształcania 25(OH)D do postaci dwuhydroksylowanej).

Ustalenie optymalnego stężenia 25(OH)D w surowicy wzbudza w ostatnich latach wiele kontrowersji. W najnowszych międzynarodowych wytycznych, dotyczących suplementacji witaminy D, Płudowski i wsp. rozróżniają dwa odmienne cele terapeutyczne: w celu utrzymania równowagi układu kostno-szkieletowego zalecają jako optymalne stężenie wartości powyżej 20 ng/ml (50 nmol/L), natomiast w celu osiągnięcia efektu pleiotropowego witaminy D zalecają zakres powyżej 30 ng/ml (75 nmol/L) [37]. Wytyczne zwracają też uwagę na indywidualizację dawki witaminy D, w zależności od wieku, masy ciała, pochodzenia etnicznego i chorób współistniejących (m.in. ostrożna suplementacja w sarkoidozie, niektórych chłoniakach, zespole Williama-Beurena ze względu na ryzyko hiperkalcemii) [37].

Do podobnych wniosków doszli Spedding i wsp., ustalając wartości odcięcia w zależności od założonego celu terapeutycznego; i tak, dla zapobiegania krzywicy jest to 10 ng/ml, w prewencji złamań osteoporotycznych – 20 ng/ml, w zapobieganiu przedwczesnym zgonom – 30 ng/ml, cukrzycy i chorobom sercowo-naczyniowym – 32 ng/ml, upadkom i infekcjom układu oddechowego – 38 ng/ml, w prewencji chorób nowotworowych – 40 ng/ml [38].

Przeciwnicy tak wygórowanej, zwłaszcza jak na warunki środkowoeuropejskie, „normy”, lub raczej „stężenia docelowego” zwracają uwagę, że obserwowany u ciężko chorych pacjentów niedobór witaminy D jest prawdopodobnie wynikiem schorzenia podstawowego, a nie jego przyczyną [39]. Wskazują też na potencjalną toksyczność wysokich dawek witaminy D oraz na, obserwowaną w kilku badaniach, zależność między stężeniem witaminy D i potencjalnymi korzyściami zdrowotnymi w kształcie odwróconej krzywej U [40].

Warto zaznaczyć, że w niedawno opublikowanym, dużym przekrojowym badaniu, dotyczącym stężenia 25(OH)D w miesiącach późnozimowych i wczesnowiosennych w Polsce u 65,8% osób wynosiło ono poniżej 20 ng/ml, 24,1% badanych miało stężenie w zakresie 20–30 ng/ml, natomiast optymalne stężenie 30–50 ng/ml osiągnęło jedynie 9,1% badanych [41].

WITAMINA D – WPŁYW NA UKŁAD KRAŻENIA

W literaturze dobrze udokumentowane są przypadki ciężkiego uszkodzenia funkcji skurczowej lewej komory u niemowląt, przebiegające z hipokalcemią spowodowaną niedoborem witaminy D. Tomar i wsp. opisuje występowanie kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM- dilated cardiomyopathy) spowodowanej niedoborem witaminy D u 16% niemowląt skierowanych z rozpoznaniem DCM. W badanej grupie występowała hipokalcemia, podniesione stężenie fosfatazy alkalicznej, wtórna nadczynność przytarczyc i znaczny niedobór witaminy D [5]. W tej grupie wiekowej trafne rozpoznanie kardiomiopatii hipokalcemicznej jest szczególnie istotne, ponieważ przy suplementacji witaminą D i wapniem u większości dzieci funkcja skurczowa mięśnia sercowego normalizuje się. Zaleca się, aby u wszystkich niemowląt z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory oznaczać stężenie wapnia i magnezu w surowicy.

Przypadki hipokalcemicznej kardiomiopatii rozstrzeniowej opisywano również u dorosłych, np. po całkowitej paratyroidotomii. Choroba wycofywała się po suplementacji wapniem i witaminą D, co nakazuje zachować szczególną czujność diagnostyczną, również u dorosłych pacjentów, z rozpoznaną po raz pierwszy DCM [42].

Przewlekły niedobór witaminy D może predysponować do rozwoju niewydolności serca. Zittermann przeprowadził badanie, które wykazało, że styl życia w dzieciństwie, wczesnej młodości i wieku dorosłym predysponujący do niedoboru witaminy D (życie w dużym mieście, mała aktywność fizyczna, rzadkie wyjazdy na letnie wakacje) był znamienne częstszy u dorosłych pacjentów cierpiących na niewydolność serca [43].

Witamina D wpływa na stan układu sercowo-naczyniowy poprzez szereg bezpośrednich i pośrednich mechanizmów. Z działań bezpośrednich wymienia się jej silny efekt antyproliferacyjny (wykorzystywany również w onkologii) [44], modulowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, regulację ekspresji peptydów natriuretycznych (m.in. NT-pro-BNP), miozyny, układu metaloproteinaz (odpowiadających za obrót substancji zewnątrzkomórkowej mięśnia sercowego), supresję wydzielania parathormonu, hamowanie aktywności cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α), hamowanie rozwoju arytmii, a także wpływ na kurczliwość kardiomiocytów poprzez regulację napływu jonów wapnia.

Pośrednio witamina D obniża ciśnienie tętnicze, poprawia funkcję śródbłonna, hamuje przerost mięśnia sercowego, działa przeciwmiażdżycowo, hamuje reakcje zapalne i moduluje przebieg infekcji wirusowych, w tym potencjalnie kardiotropowych [45,46].

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z głównych przyczyn upośledzenia funkcji serca i rozwoju jego niewydolności. Witamina D poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron wywiera efekt hipotensyjny [47]. Zaobserwowano, że pacjenci z niskim stężeniem witaminy D mają podwyższone stężenie angiotensyny II [48].

Kalcytriol w połączeniu z VDR w badaniach *in vitro* bezpośrednio hamował transkrypcję genu reniny [49],

co dało molekularne podstawy do poszukiwania potencjalnej roli analogów witaminy D jako inhibitorów reniny [50].

U myszy pozbawionych receptora dla witaminy D (VDR-KO, vitamin D receptor- knock out) na skutek nadprodukcji reniny oraz angiotensyny II rozwijało się nadciśnienie tętnicze, skutkujące przerostem i włóknieniem mięśnia sercowego [51–53].

Zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny II hamowało ten efekt [54].

Podobnie w mysim modelu pozbawionym 1 α -hydroksylazy (KO – 1 α -hydroxylase) rozwijało się nadciśnienie, przerost mięśnia sercowego i zmniejszenie jego kurczliwości, które po zahamowaniu RAAS, poprzez leczenie kaptoprilem lub losartanem, prowadziło do normalizacji zachwianych parametrów [49].

Wiele badań udowodniło efekt hipotensyjny witaminy D lub jej analogów u ludzi [55, 56].

U otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stężenie 25(OH)D wynosiło poniżej 25 ng/ml, miesięczna suplementacja witaminą D zwiększała tkankową wrażliwość na angiotensynę II, podobnie do efektu inhibitorów konwertazy angiotensyny [57].

Kolejną ważną przyczyną rozwoju niewydolności serca jest miażdżyca, prowadząca do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego i w konsekwencji upośledzenia funkcji skurczowej lewej komory. Witamina D zmniejsza powstawanie blaszki miażdżycowej przez hamowanie przekształcania makrofagów w komórki piankowe, hamowanie proliferacji mięśni gładkich naczyń oraz supresję mediatorów stanu zapalnego, który leży u podstaw rozwoju miażdżycy [58, 59].

Karakas i wsp. w jedenastoletniej obserwacji wykazali, że niskie stężenie witaminy D jest związane ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego [60], a Juonala i wsp. w długofalowym badaniu obejmującym fińskie dzieci wykazali, że niskie stężenia witaminy D wiążą się ze zwiększonym ryzykiem nieprawidłowej grubości kompleksu błona wewnętrzna- błona środkowa tętnicy szyjnej (IMT – *intima-media thickness*) w wieku dorosłym [61].

Receptor dla witaminy D znajduje się również na komórkach układu odpornościowego, przez co wywiera korzystny wpływ na układ immunologiczny: witamina D z jednej strony zwiększa odporność na infekcje wirusowe i bakteryjne, z drugiej wygasza stan zapalny i działa immunosupresyjnie. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca suplementacja witaminy D hamuje reakcje zapalne, m.in. poprzez zmniejszanie wydzielania cytokin prozapalnych (np. IL-6 czy TNF α) i zwiększanie stężenia immunosupresyjnej IL-10 [62].

Z kolei wysokie stężenie TNF α hamuje konwersję witaminy D do jej aktywnej formy, co przy niedoborze witaminy D może prowadzić do postawiania błędnego koła reakcji zapalnej [63]. Liu i wsp. wykazali odwrotną korelację między stężeniem witaminy D i białka C-reaktywnego (CRP) u pacjentów z niewydolnością serca [64].

Niedobór witaminy D może modulować przebieg zapaleń mięśnia sercowego i pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM – *dilated cardiomyopathy*). Witamina D, poprzez hamowanie cytotoksyczności, zwiększanie odporności na infekcje wirusowe oraz działanie immunosupresyjne [65], może być czynnikiem ochronnym w aspekcie zapadalności na zapalenie mięśnia sercowego lub łagodzącym przebieg tej choroby.

Belen i wsp. wykazali, że niskie stężenie witaminy D sprzyja powstawaniu anatomicznego substratu arytmii. Poprzez aktywację neurohormonalną, promocję stanu zapalnego, wpływ na powstawanie nadciśnienia tętniczego, jest ono związane z wystąpieniem utrwalonego migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca [4, 7]. Ponadto Hanafy i wsp. wykazali, że witamina D chroni przed migotaniem przedsionków i może powodować powrót rytmu zatokowego dzięki bezpośredniemu, korzystnemu wpływowi na mięśniówkę przedsionków [66].

Wiele badań obserwacyjnych wykazało, że incydenty sercowo-naczyniowe i nagły zgon sercowy są znamienne częstsze w miesiącach zimowych niż w letnich [5, 8, 67]. Postuluje się, że może mieć to związek z sezonowymi zmianami stężenia witaminy D i parathormonu. Deo i wsp. wykazali, że obniżone stężenie witaminy D i/lub podwyższone stężenie parathormonu jest związane z wyższym ryzykiem wystąpienia nagłego zgonu sercowego [68].

Pośrednim działaniem witaminy D na serce, związanym z normalizacją kalcemii jest m.in. hamowanie syntezy parathormonu, którego nadmiar zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, poprzez wpływ na włóknienie mięśnia sercowego, przerost miokardium i upośledzenie funkcji śródbłoka [69].

Udowodniono również, że niedobór witaminy D jest związany z upośledzeniem funkcji śródbłoka naczyń, a suplementacja witaminą D poprawia jego funkcję [70, 71].

Dane o skuteczności witaminy D w poprawie funkcji skurczowej lewej komory u pacjentów z niewydolnością serca są sprzeczne. Kilka małych badań randomizowanych wykazało, że suplementacja witaminą D poprawia frakcję wyrzutową lewej komory u pacjentów z niewydolnością serca, a także zmniejsza objętość lewej komory [72, 73], jednak przeprowadzona przez Jijang i wsp. metaanaliza wykazała, że suplementacja witaminą D u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca obniża stężenie parathormonu i mediatorów zapalnych, jednak pozostaje bez wpływu na poprawę funkcji skurczowej lewej komory oraz zwiększenie dystansu w teście 6-minutowego marszu [74].

Niedawno opublikowane badanie randomizowane VINDICATE wykazało, że roczna suplementacja witaminą D w dawce 4000 j.m. dziennie, u pacjentów z niedoborem witaminy D i niewydolnością serca, po 12 miesiącach zwiększa kurczliwość lewej komory wyrażaną przez frakcję wyrzutową lewej komory, cofa niekorzystny remodeling (zmniejszenie wymiaru końcoworozkurczowego i końcowoskurczowego lewej komory; EDD i ESD), jednak nie ma wpływu na poprawę w teście 6-minutowego marszu [73].

Posiadamy wiele dowodów na częstsze występowanie niedoboru witaminy D u osób z chorobami układu krążenia, jednak do dziś nie jesteśmy pewni, czy jest to tylko

efekt choroby i zmniejszonej ekspozycji na promieniowanie słoneczne u cięższych chorych pacjentów, czy może niedobór witaminy D wpisany jest w błędne koło mechanizmów prowadzących do chorób serca i podtrzymujących je.

Prawdopodobnie w ogólnej populacji długotrwale optymalne zaopatrzenie w witaminę D pełni funkcję ochronną dla układu krążenia, a jej wieloletni niedobór może sprzyjać rozwojowi NS, jednak w przypadku rozwiniętej już choroby rola suplementacji witaminy D jest wątpliwa. Może to wynikać z faktu, że leki stosowane w leczeniu NS (bloker receptora betaadrenergicznego, ACEI, ARB, antagoniści receptora mineralokortykosteroidowego) działają niejako „na końcu” szlaku rozwoju niewydolności serca i niwelują potencjalnie szkodliwe efekty niedoboru witaminy D.

Dotychczas dostępne badania nie wyjaśniają ostatecznie, czy suplementacja witaminą D w NS poprawia rokowanie. Rozważania teoretyczne i pojedyncze badania randomizowane pozwalają mieć nadzieję, że odpowiednie zaopatrzenie w witaminę D może zapobiegać rozwojowi NS lub przynajmniej spowolnić progresję choroby, a być może u części pacjentów poprawić funkcję serca, jednak nie wszystkie obserwacje są jednoznaczne.

PODSUMOWANIE

Obecnie poszukuje się wygodnych i tanich wskaźników gorszego rokowania i powtórnej hospitalizacji u pacjentów z niewydolnością serca. Do zindywidualizowanego podejścia i poszukiwania potencjalnie odwracalnych przyczyn NS zachęcają najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (IIa-C) [1].

W ostatnim czasie w światowym piśmiennictwie dla oceny rokowania w NS często wymienia się witaminę D, jednak wydaje się, że ze względu na położenie geograficzne Polski oraz powszechny w naszym kraju niedobór witaminy D nie nadaje się ona do stratyfikacji ryzyka w tej grupie. Wydaje się celowe, by pacjentów z przewlekłą NS badać pod kątem niedoboru witaminy D i leczyć ich według zaleceń odnoszących się do ogólnej populacji [10, 36, 37].

Z kolei monitorowanie stężenia parathormonu w celu stratyfikacji ryzyka u polskich pacjentów z NS, wydaje się obiecujące, ponieważ w tej grupie wtórna nadczynność przytarczyc w większym stopniu zależy od ciężkości choroby niż od stężenia witaminy D [75].

Ponadto należy zwrócić uwagę, że oznaczanie stężenia witaminy D i parathormonu w niektórych przypadkach NS może wykazać obecność potencjalnie odwracalnej przyczyny choroby [42], jak dużego stopnia wtórna nadczynność przytarczyc, czy znaczny niedobór witaminy D przebiegający z hipokalcemią.

PIŚMIENNICTWO

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128> 2129-2200.
2. Rywik TM, Kolodziej P, Targonski R et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. Kardiol Pol. 2011;69(1):24-31.

3. Kamalov G, Bhattacharya SK, Weber KT. Congestive heart failure: where homeostasis begets dyshomeostasis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;56:320-328.
4. Al Azkawi H, Al Mutair A. Newborn with dilated cardiomyopathy secondary to vitamin d deficiency. *Case Rep Pediatr*. 2012;2012:945437.
5. Tomar M, Radhakrishnan S, Shrivastava S. Myocardial dysfunction due to hypocalcemia. *Indian Pediatr*. 2010;47:781.
6. Polat V, Bozcali E, Uygur T et al. O. Low vitamin D status associated with dilated cardiomyopathy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:1356-1362.
7. Belen E, Aykan AC, Kalaycioglu E et al. Low-Level Vitamin D Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:51-57.
8. Kloner RA, Poole WK, Perritt RL. When throughout the year is coronary death most likely to occur? A 12-year population-based analysis of more than 220,000 cases. *Circulation*. 1999;100: 1630-1634.
9. Gruson D, Buglioni A, Burnett JC Jr. PTH: Potential role in management of heart failure. *Clin Chim Acta*. 2014;433:290-296.
10. Chazewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A et al. Aktualne (2009) polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoboru witaminy D. *Med Prakt Pediatr*. 2010;1:40-46.
11. Sugimoto T, Tanigawa T, Onishi K et al. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure. *Heart*. 2009;95:395-398.
12. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism* 2014;63:20-31.
13. Lutsey PL, Alonso A, Selvin E et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Incident Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Cardiovascular Mortality: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000936.
14. Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005;111:871-878.
15. Loncar G, Bozic B, Dimkovic S et al. Association of increased parathyroid hormone with neuroendocrine activation and endothelial dysfunction in elderly men with heart failure. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:78-85.
16. Schluter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*. 1998;37:34-41.
17. Stefanelli T, Abela C, Frank H et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:106-112.
18. Hara M, Liu YM, Zhen L. Positive Chronotropic Actions of Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Peptide Are Associated With Increases in the Current, If and the Slope of the Pacemaker Potential. *Circulation*. 1997;18:3704-3709.
19. Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention of myocardial lesions. In: Opier L, Harris P (eds) *Calcium and the Heart*. New York: Academic Press, 1972, 135-188.
20. Isales CM, Barrett PQ, Brines M et al. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. *Endocrinology* 1991;129:489-495.
21. Olgaard K, Lewin E, Bro S et al. Enhancement of the stimulatory effect of calcium on aldosterone secretion by parathyroid hormone. *Miner Electrolyte Metab*. 1994;20:309-314.
22. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:209-213.
23. Hagstrom E, Ingelsson E, Sundstrom J et al. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1186-1192.
24. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J*. 2010;31:1591-1598.
25. Wu G, Wang X, Wang X et al. Serum Parathyroid Hormone Levels Predict Discharge and Readmission for Heart Failure. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20:328-334.
26. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:490-499.
27. Zaheer S, de Boer I, Allison M et al. Parathyroid Hormone and the Use of Diuretics and Calcium-Channel Blockers: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Bone Miner Res*. 2016;31:1137-1145.
28. O'Connell T, Simpson R. Immunochemical identification of the 1,25-dihydroxyvitamin D 3 receptor protein in human heart. *Cell Biol Int*. 1996;20:621-624.
29. Freedman DM, Looker AC, Chang SC et al. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Nat Cancer Inst*. 2007;99:1594-1602.
30. Karakas M, Thorand B, Zierer A et al. Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction, especially in women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:272-280.
31. Holick MR. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:362-371.
32. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-65.
33. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:72-77.
34. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J*. 2005;98:1024-1027.
35. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;1911-1930.
36. Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D et al.: Witamina D: rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Stand Med Pediatr*. 2013;10:573-578.
37. Płudowski P, et al., Vitamin D supplementation guidelines, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>.
38. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does Vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients*; 2013: 5127–5139.
39. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review, *Lancet Diab Endocrinol*; 2014:76-89.
40. Durup D et al. A reverse J-shaped association between serum 25-Hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: the CopD study, *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;2339-2346.
41. Płudowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126:530-539.
42. Catalano A, Basile G, Lasco A. Hypocalcemia: a sometimes overlooked cause of heart failure in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24:400-403.
43. Zittermann A, Fischer J, Schleithoff S et al. Patients with congestive heart failure and healthy controls differ in vitamin D-associated lifestyle factors. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007;77:280-288.

44. Segovia-Mendoza M et al. Calcitriol and its analogues enhance the antiproliferative activity of gefitinib in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;148:122-131.
45. Witham MD. Vitamin D in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8:123-130.
46. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54:1103-1113.
47. Witham MD, Nadir MA., Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure—a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27:1948-1954.
48. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;55: 283-1288.
49. Zhou C, Lu F, Cao K et al. Miao D. Calcium independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1α-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74:170-179.
50. Qiao G, Kong J, Uskokovic M et al. Analogs of 1α, 25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;96:59-66.
51. Simpson RU, Hershey S H, Nibelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:521-524.
52. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229-238.
53. Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:125-132.
54. Kong J, Li YC. Effect of angiotensin II type I receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285:255-261.
55. Kimura Y, Kawamura M, Owada M et al. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med.* 1999;38:31-35.
56. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z et al. Suppression of renin angiotensin gene expression in the kidney by paracalcitol. *Kidney Int.* 2008;74:1394-1402.
57. Vaidya A, Sun B, Larson C et al. Vitamin D3 therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin II akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: an interventional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2456-2465.
58. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Cur. Drug Targets.* 2011;12:54-60.
59. García-Canton C, Bosch E, Ramirez A et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2250-2256.
60. Karakas M, Thorand B, Zierer A et al. Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction, especially in women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:272-280.
61. Juonala M et al. Childhood 25-OH Vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;1469-1476.
62. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:754-759.
63. Zehnder D, Bland R, Chana RS et al. Synthesis of 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:621-629.
64. Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:619-625.
65. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K et al. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev Med Chem.* 2015;15:953-963.
66. Hanafy DA, Chang SL, Lu YY et al. Electromechanical effects of 1,25-dihydroxy vitamin D with antiatrial fibrillation activities. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:317-323.
67. Peckova M, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Hallstrom AP. Weekly and seasonal variation in the incidence of cardiac arrests. *Am Heart J.* 1999;137:512-515.
68. Deo R, Katz R, Shlipak MG et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. *Hypertension.* 2011;58:1021-1028.
69. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-281.
70. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4023-4067.
71. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Renal Physiol.* 2008;294:1059-1064.
72. Dalbeni A et al. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:861-868.
73. Witte KK, Byrom R, Gierula J et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2593-2603.
74. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF et al. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol.* 2016;39:56-61.
75. Kubiak G, Kolaszko A, Nowalany-Kozielecka E. Parathyroid hormone serum concentration in Central European patients with non-ischemic heart failure as a potential marker of disease severity and worse prognosis. *Endokrynol Pol.* 2016; doi: 10.5603/EP.a2016.0057.

AUTOR DO KORESPONDENCJI

Agnieszka Kolaszko

II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚUM
Ul. Marii Curie- Skłodowskiej 10, 41-800 Zabrze
tel. +48 500 195 339
e-mail: akolaszko@gmail.com

Nadesłano: 21.11.2016

Zaakceptowano: 31.07.2017

NIEDOSTATECZNY STOPIEŃ WSPÓŁPRACY PACJENTA Z LEKARZEM PRZYCZYNĄ NIESKUTECZNOŚCI LECZENIA METOTREKSATEM CHOROBY ZAPALNYCH STAWÓW

NONADHERENCE AND INEFFECTIVE METHOTREXATE TREATMENT OF INFLAMMATORY ARTHRITIS

Bogdan Batko

ODDZIAŁ REUMATOLOGII MAŁOPOLSKIEGO CENTRUM REUMATOLOGII, IMMUNOLOGII I REHABILITACJI SZPITALA SPECJALISTYCZNEGO IM. J. DIETLA, KRAKÓW, POLSKA

STRESZCZENIE

Nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń w trakcie leczenia chorób przewlekłych, w tym chorób zapalnych stawów, jest jedną z głównych przyczyn nieosiągnięcia korzyści zdrowotnych. Nawet najbardziej skuteczna farmakoterapia by była efektywna, wymaga ze strony pacjenta zarówno samej chęci jej podjęcia, jak i kontynuacji. W każdym przypadku niepowodzenia leczenia metotreksatem (MTX) należy rozważyć możliwość niestosowania się pacjenta do zaleconego postępowania i ustalić ewentualne tego przyczyny. W osiągnięciu zamierzonych efektów leczenia kluczową rolę odgrywa współpraca pacjenta i lekarza. Dokonując przeglądu piśmiennictwa, warto pamiętać o pewnych różnicach w rozumieniu i definicji dwóch anglojęzycznych terminów *adherence* i *compliance*, a także rozważyć, na ile niepowodzenie leczenia związane jest z farmakoterapią, a w jakim stopniu wynika z niedostatecznej wiedzy pacjenta. Edukacja chorego powinna obejmować zrozumienie założeń terapii z uwzględnieniem kluczowej roli MTX w obecnej strategii postępowania oraz korzyści płynących z systematycznego leczenia. Warto zwrócić uwagę na rolę poliglutaminianu metotreksatu w monitorowaniu skuteczności terapii czy też na wybór pomiędzy postacią podskórną a doustną MTX. Wspólne ustalenie schematu dawkowania, dogodnej drogi podania MTX i wyjaśnienie wątpliwości pacjenta odnośnie możliwych działań niepożądanych będzie miało bezpośredni wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich.

SŁOWA KLUCZOWE: przestrzeganie zaleceń, metotreksat, choroby zapalne stawów

ABSTRACT

Failure to comply with treatment recommendations in chronic diseases, including inflammatory arthritis, is one of the main reasons why patients do not achieve health benefits. It is widely recognized that effective pharmacotherapy requires a conviction to undertake and continue. In case of methotrexate therapy failure, it is necessary to consider the possibility and cause for non adherence to treatment. In order to achieve chosen therapy goals, cooperation of patient and physician is essential. A review of medical literature brings up a necessity to consider the differences in understanding and definition of both compliance and adherence, and whether the failure in treatment is tied to pharmacology, or inadequate patient knowledge. Patient education should entail thorough understanding of therapy goals, the mainstay role of methotrexate in current strategies and the benefits of consistent treatment. Attention should be paid to the role of methotrexate polyglutamates in monitoring therapy effectiveness, and the choice between subcutaneous and oral administration. A joint consideration of the dosing regimen, convenient methods of administration and dispelling any doubts over adverse events are milestones that will translate into better adherence.

KEY WORDS: adherence, methotrexate, inflammatory arthritis

Wiad Lek 2017, 71, 4, 812-819

WSTĘP

Leczenie chorób przewlekłych, w tym zapalnych chorób stawów, obejmuje długotrwałe stosowanie farmakoterapii, stąd szczególną rolę przypisuje się systematyczności. Jak zauważono już w starożytności, wielu pacjentów nie przyjmuje leków zgodnie z zaleceniami, przed czym przestrzegał nas Hipokrates [1]. Współpraca pacjenta z lekarzem, nierzadko uważana niesłusznie za drugoplanową, odgrywa kluczową rolę w osiągnięciu zamierzonego efektu terapeutycznego. Nawet najnowocześniejsza, najbardziej obiecująca farmakoterapia, aby była skuteczna, wymaga woli ze strony pacjenta zarówno do jej podjęcia, jak i kontynuacji.

TERMINOLOGIA

W nazewnictwie anglojęzycznym pojawiają się 3 terminy godne uwagi: *compliance*, *adherence*, *persistence*, które określają relację pacjent-lekarz. Sięgając do założeń europejskiej inicjatywy *Ascertaining Barriers for Compliance* (ABC), terminem *adherence* można określić całokształt współpracy pacjenta i lekarza w opracowaniu strategii leczenia z uwzględnieniem przestrzegania zaleceń (dawka, częstotliwość przyjmowania leku), *compliance* dotyczy biernej realizacji tego planu przez pacjenta, a *persistence* określa długofalowość tego współdziałania [2]. Wiele autorów używa jednak terminów

compliance i *adherence* wymiennie, a inni stosują pojęcie *concordance*, co przy braku odpowiednika w języku polskim wprowadza niemały zamęt. Stosowanie różnych definicji tych terminów uniemożliwia bezpośrednie porównanie wyników przeprowadzonych badań klinicznych. Źródłem problemu jest brak konsensusu towarzystw naukowych, przykładowo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) przyjmuje *adherence* jako rozwinięte *compliance* z założeniem zgody i aktywnego uczestnictwa pacjenta w planowaniu strategii terapeutycznej, zaś *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) nie odróżnia wspomnianych wyżej pojęć [3, 4]. W stanowisku Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zalecane jest stosowanie terminu *adherence* jako określenia wskazującego na bardziej holistyczne podejście lekarskie w odróżnieniu do paternalistycznego *compliance* [5]. Nasuwa się zatem pytanie, którą definicją powinniśmy się kierować. Najbardziej intuicyjnym wyborem wydaje się wspomniana już terminologia przyjęta w ramach zaleceń pod akronimem ABC, stanowiąca wyznacznik europejskich standardów, a zatem i obowiązującego w Polsce nazewnictwa.

KORZYSTNIE – TO ZNACZY ILE?

Jak wspomniano wcześniej, niezgodność w definiowaniu pojęcia *compliance* i *adherence* stanowi trudność w porównywaniu wyników badań i wyłonieniu merytorycznych wniosków. Jeśli zdefiniujemy pojęcie *adherence*, zgodnie z ABC, jako współpracę i osiągnięcie celu terapeutycznego, możemy przedstawić je w skali od 0 do 100%, przy czym wynik pomiaru powyżej 100% oznacza przekroczenie zaleconych dawek [2]. Wybór skali i ujednolicenie terminologii nie rozwiązują jednak wszystkich nieścisłości. *Adherence* może przyjmować różne wartości w zależności od metodologii pomiaru czy populacji chorych. Obecnie za najbardziej wiarygodne metody pomiaru uznaje się badania bezpośrednie, oparte na oznaczaniu stężenia metabolitu bądź leku w płynach ustrojowych. Wśród metod pośrednich jednym z najbardziej powszechnych kryteriów oceny są różne kwestionariusze. Dla chorób zapalnych stawów tylko jeden kwestionariusz został zwalidowany. Wymaga on jednak cierpliwości pacjenta przy udzielaniu odpowiedzi na 19 dość zawiłych pytań. Stosowane są również metody pośrednie, jak: dzienniczki, analizy rejestrów służby zdrowia czy też ocena osobista pacjenta, ich wiarygodność budzi jednak wątpliwości. W miarę łatwą metodą oceny *adherence* jest odsetek tabletek/dawek przyjętych do przepisanych przez lekarza w danej jednostce czasu, przy którym wynik co najmniej 80% jest uważany za wysoce pozytywny. Jednakże nie zawsze puste opakowanie tabletek oznacza, że pacjent przyjął lek. Co więcej, wśród wielu chorych panuje przekonanie, iż puste pudełko oznacza zakończenie kuracji. Cytując C. Everett Koop'a, "leki nie działają u pacjentów, którzy ich nie przyjmują" [6].

SKALA PROBLEMU NONADHERENCE

Jak wynika z raportu WHO, niestosowanie się do zaleceń lekarza jest jedną z fundamentalnych przyczyn nieosiągania przez pacjentów korzyści zdrowotnych. Co więcej, według doniesień Światowej Organizacji Zdrowia, w krajach rozwijających się zaleceń przestrzega jedynie połowa pacjentów [5]. W schorzeniach przewlekłych najwyższe *adherence* daje się zaobserwować w badaniach klinicznych ze względu na ilość czasu i uwagi, jaką poświęca się pacjentom, ale i tu średni zakres ocenia się na 43–78% [6]. Aby nakreślić skalę zjawiska braku efektywnej współpracy między pacjentem a lekarzem w przewlekłych chorobach zapalnych stawów, warto porównać dane kliniczne odnoszące się do obecnego "złotego standardu" w leczeniu tych schorzeń, mianowicie metotreksatu (MTX). Według przeglądu systematycznego Curtisa i wsp. poziom przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania MTX w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) waha się między 50 a 94% po pierwszym roku terapii, a po pięciu latach obniża się do 25–79% [7]. W młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (MIZS) wysoki stopień współpracy pomiędzy pacjentem a lekarzem zaobserwowano jedynie u 46,5% grupy badanej [8]. W leczeniu łuszczycy stopień stosowania się do zaleceń ocenia się jako niski, niezależnie od rodzaju leczenia, zaawansowania choroby czy też metodologii pomiaru [9]. Wybrane badania kliniczne, w których oceniono poziom współpracy pacjent-lekarz odnośnie stosowania MTX w leczeniu RZS, ŁZS, MIZS przedstawiono w tabeli I.

DETERMINANTY I KONSEKWENCJE NIESTOSOWANIA SIĘ DO ZALECEŃ

Celem leczenia chorób zapalnych stawów jest osiągnięcie remisji klinicznej, a także długoterminowe utrzymanie uzyskanej jakości życia poprzez stałą optymalizację kompleksowego postępowania. Nieprawidłowa współpraca pacjenta z lekarzem niesie ze sobą szereg konsekwencji, zarówno dla chorego, jak i dla całego systemu opieki zdrowia. W przypadku pacjenta nieprzestrzegającego ustalonej strategii leczenia będą to: zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań przewlekłego procesu zapalnego, a także inwalidztwa czy hospitalizacji oraz obniżenie jakości życia zawodowego i funkcjonowania społecznego [1]. Skutki ekonomiczne wynikające z niedostatecznej współpracy pomiędzy pacjentem a lekarzem przy standardowym leczeniu chorób przewlekłych wyceniono w Stanach Zjednoczonych na ponad sto miliardów dolarów rocznie [10]. Nieprzestrzeganie zasad leczenia to nie tylko zwiększone koszty opieki medycznej, a także badań klinicznych oceny skuteczności leku, ale również możliwość wzrostu chorobowości i śmiertelności [10, 11]. Według WHO predyktory braku współpracy w relacji pacjent-lekarz możemy podzielić na: socjoekonomiczne, powiązane z terapią, chorobą, osobą chorego bądź całym systemem opieki zdrowia [5]. W badaniach klinicznych z zastosowaniem MTX wykazano negatywny związek pomiędzy brakiem *adherence* a aktywnością RZS we

Tabela I. Wybrane badania oceniające wyniki współpracy pacjent-lekarz w leczeniu MTX.

Choroba	Poziom współpracy lekarz-pacjent	Metoda pomiaru	Referencje
RZS	<i>Nonadherence</i> 23% (n=100)	Kwestionariusz, wywiad	Arshad i wsp [41]
	58% nie opuściło żadnej dawki leku (n=501)	Kwestionariusz	Dibenedetti i wsp [42]
	<i>Adherence</i> 50% do 94% po 1 roku, 25% do 79% po 5 latach	Przegląd systematyczny	Curtis i wsp [7]
	88,2% ponownie kupiło lek (n=18,703)	Rejestr elektroniczny	Bliddal i wsp [43]
	Ogólne <i>adherence</i> 58%, 75% ominęło jedną dawkę podczas 16 tygodni (n=129)	EMM, kwestionariusz	De Cuyper [44]
	<i>Adherence</i> od 59% do 107%	Przegląd systematyczny	Hope i wsp [45]
	<i>Compliance</i> 80% u 63,7%, (n=1668)	Rejestr elektroniczny	Harley i wsp [46]
	<i>Adherence</i> 59% (n=14,586*)	MPR	Grijalva i wsp [47]
MIZS	Ogólne <i>nonadherence</i> 18% (n=76) (Boston 8%, Rio de Janeiro 24%)	Kwestionariusz	Pelajo i wsp [49]
	<i>Nonadherence</i> jako wysoka zmienność w pomiarach MTXPG u 42,5% (n=40**)	Pomiar MTXPG	Hawwa i wsp [29]
ŁZS	36% zrezygnowało z terapii (n=193)	Elektroniczna baza danych	Nikiphorou i wsp [19]
	<i>Adherence</i> 82,9% (n=380) po 6 miesiącach	Kwestionariusz	Heiberg i wsp [48]

*populacja leczona także innymi DMARD/terapią łączoną

**populacja obejmowała także chorych z młodzieńczym zapaleniem skórno-mięśniowym (JDM)

EMM=elektroniczne urządzenie monitorujące, MPR=odsetek posiadanego leku

wczesnym stadium [12]. Natomiast działania zmierzające do osiągnięcia odpowiedniej współpracy pacjenta z lekarzem mogą zwiększyć korzyści zdrowotne z leczenia. Aby lepiej zrozumieć i efektywnie wspomóc pacjenta w osiąganiu tego celu, warto spojrzeć na najczęstsze przyczyny pominięcia dawki leku. Aż 38% odstąpiło od dawki leku z powodu złego samopoczucia, 33% z powodu efektów ubocznych, są to jednak zdarzenia bez jednoznacznie określonej przyczyny, można nawet przyporządkować je zmienności osobniczej [13]. Dalsze przyczyny to zastanawiający brak przyczyn, zapominanie o dawce, a nawet tzw. *drug holiday*, czyli dzień wolny od leków [13]. O ile w przypadku objawów niepożądanych rozwiązaniem może być zmiana samej drogi podania czy też zastosowanie innego leku o zbliżonym działaniu, to zjawisko *drug holiday* bądź niepokojący brak przyczyn wymaga uświadomienia pacjentowi korzyści z terapii oraz konsekwencji *nonadherence*.

JAK POPRAWIĆ I MONITOROWAĆ ADHERENCE?

Ustalenie przyczyny niestosowania się do zaleceń lekarskich powinno być pierwszym krokiem w przypadku nieodpowiedniej współpracy pacjenta z lekarzem (Ryc. 1). Opierając się na wynikach badania Hope i wsp, zjawiskom

takim jak: *drug holiday*, częste zapominanie bądź omijanie dawek możemy przeciwdziałać poprzez edukację pacjenta odnośnie prawidłowego stosowania MTX, gdyż prawdopodobnie wynikają one z niewiedzy chorego. Celem powinno być uświadomienie pacjentowi korzyści płynących z systematycznego leczenia, a także przekonanie o istotnej roli MTX w zalecanej strategii leczenia. Wielu pacjentów świadomie rezygnuje z leczenia, będąc przekonanych o nikłym wpływie MTX na postęp choroby przy towarzyszących działaniach niepożądanych i pokłada nadzieję w lekach biologicznych. Jak wynika z ostatnich badań epidemiologicznych w Polsce, jedynie 2,9% pacjentów ma możliwość skorzystania z leczenia biologicznego [14]. Natomiast szereg badań wskazuje na istotną rolę MTX w hamowaniu licznych ścieżek zapalnych, które uznaje się za zasadnicze w chorobach zapalnych stawów [15, 16]. Podtrzymują to najnowsze wytyczne EULAR [17], które nadal wskazują MTX jako „złoty standard” w terapii RZS. Jako istotną zaletę MTX na tle innych konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARD) podkreśla się odpowiedź na leczenie już w ciągu pierwszych 2–3 tygodni [18]. MTX jest szeroko stosowanym lekiem, który skutecznie hamuje proces zapalny i pomaga osiągnąć założenia efektywnej terapii także w MIZS [18], ŁZS [19] bądź łuszczycy [20]. Lek ten może być podawany doustnie, jako forma podania pierwszego wyboru według zaleceń



Ryc. 1. Strategia postępowania w przypadku niedostatecznej współpracy pacjenta z lekarzem.

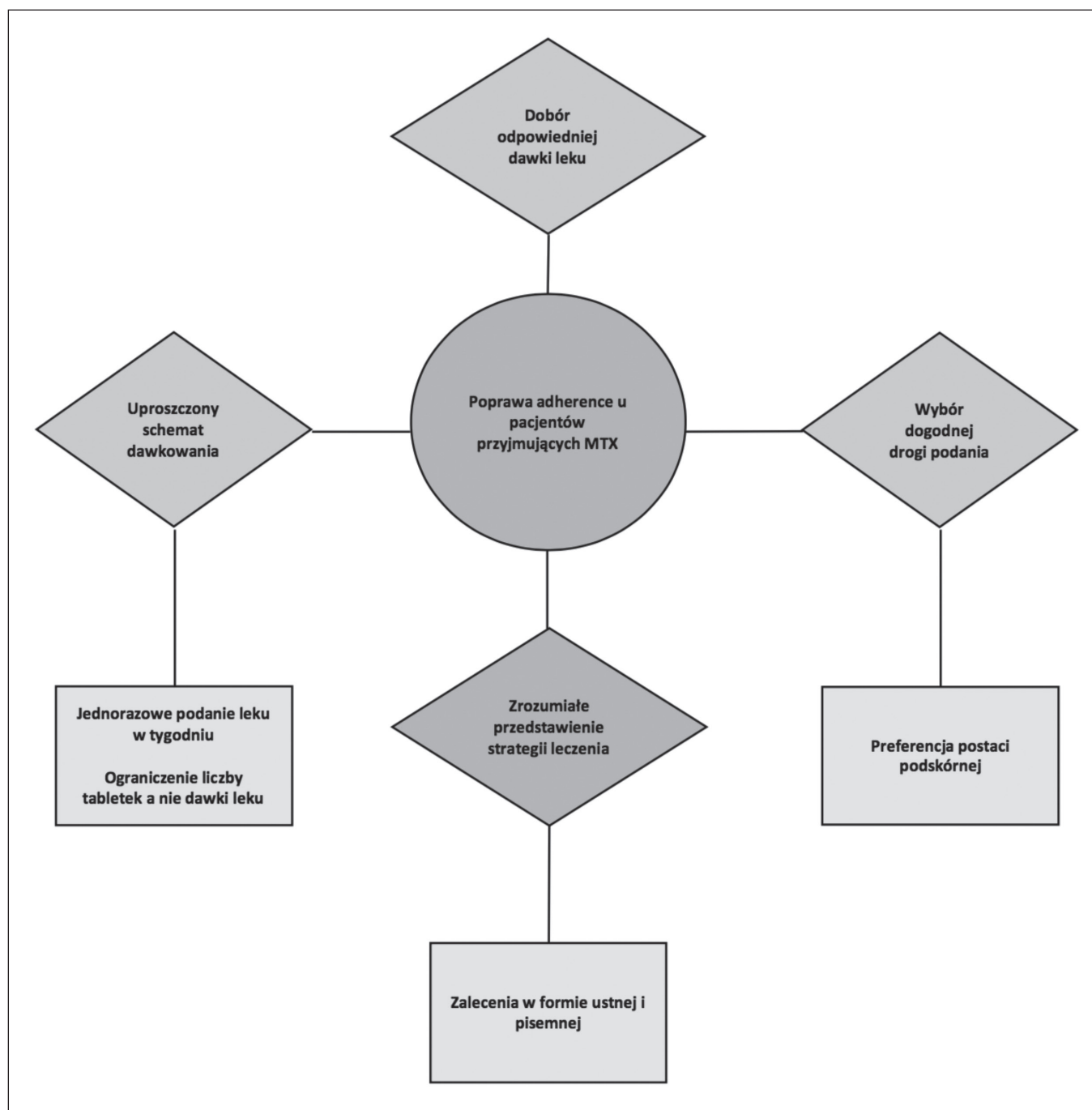
EULAR bądź parenteralnie. Wybór formy parenteralnej skłania się ku drodze podskórnej, która jest oceniana przez chorych jako mniej bolesna i bardziej przystępna od domięśniowej ze względu na możliwość samodzielnego podania leku [21].

Pomimo potwierdzenia w licznych badaniach klinicznych wysokiej skuteczności MTX w leczeniu zapalnych chorób stawów, zaprzestanie leczenia lekiem w postaci doustnej jest zjawiskiem powszechnym. W retrospektywnej analizie 762 pacjentów przyjmujących MTX, aż 34% zrezygnowało z powodu objawów niepożądanych, w tym zaburzeń dyspeptycznych [10]. Aby przekonać pacjentów do kontynuacji terapii, przyjmuje się kilka możliwych strategii przeciwdziałania efektom ubocznym:

1. zmiana drogi podania,
2. obniżenie dawki,
3. wymiana na inny csDMARD,
4. leczenie biologiczne [15].

Zmiana drogi podania MTX z doustnej na podskórną może polepszyć *adherence* poprzez poprawę zarówno tolerancji, jak i skuteczności leczenia. Wyniki badań Alsufyani i wsp. wykazały, że aż u 70% pacjentów z MIZS, u których MTX doustny okazał się nieskuteczny lub nietolerowany, zastosowanie formy podskórnej umożliwiło efektywne kontynuowanie terapii [22]. Powinniśmy się upewnić, czy nasza współpraca z chorym prowadzi do osiągnięcia zamierzonego celu. Możemy to rozpatrywać z perspektywy pacjenta

bądź farmakoterapii. Poprawa w zakresie przestrzegania zaleceń przez pacjenta opiera się na edukacji, jedynym czynnikiem ograniczającym nas na tej płaszczyźnie jest czas. Często chorzy sięgając po leki nie rozumieją pisemnych instrukcji odnośnie ich zastosowania, co zauważono w badaniu prowadzonym w australijskich ośrodkach reumatologicznych, w którym wskazano, że aż 20% chorych nieprawidłowo zrozumiało pisemne reguły dotyczące przyjmowania MTX [23]. Przyczyn braku dobrej współpracy pacjenta z lekarzem można się doszukiwać w niejasnym tłumaczeniu charakteru choroby, jaką jest RZS, sprzecznych informacjach uzyskanych z internetu bądź od innych chorych, a także w obawie przed potencjalnymi efektami ubocznymi. Alternatywą, często niedocenianą, w postępowaniu dotyczącym farmakoterapii, zwiększającą *adherence*, może być uproszczenie schematu dawkowania poprzez ograniczenie liczby przyjmowanych tabletek MTX, ale nie stosowanej dawki (Ryc. 2), przykładowo zamiast 8 tabletek a 2,5 mg, można zalecić 2 tabletki a 10 mg jeden raz tygodniu. Uzasadnienia znajdujemy w wynikach badania Claxtona i wsp [24], którzy wskazali, że wśród chorych przyjmujących lek raz na dobę *adherence* było o 30% wyższe niż wśród przyjmujących lek cztery razy dziennie. Warto nadmienić, że wieczorne godziny przyjmowania dawki leku zwiększają możliwość pominęcia dawki [25]. We współpracy z pacjentem korzystne jest także łączne zmniejszenie liczby przyjmowanych leków [26, 27].



Ryc. 2. Działania poprawiające adherence u pacjentów przyjmujących MTX.

W optymalizowaniu efektywności MTX kluczowe jest monitorowanie *adherence* u pacjenta, szczególnie, w leczeniu RZS, gdzie wczesne osiągnięcie remisji poprawia długoterminowe efekty leczenia [28]. Jednakże ze względu na niski indeks terapeutyczny i znaczną zmienność osobniczą w odpowiedzi na leczenie (zróżnicowane wchłanianie, szerokie spektrum objawów niepożądanych), poszukuje się nowych rozwiązań [29]. MTX jest prolekiem, aktywowany wewnątrzkomórkowo tworzy poliglutaminiany metotreksatu (PGMTX), które łącząc się m.in. z reduktazą dihydrofolianową hamują ścieżki enzymatyczne związane z syntezą puryn i pirymidyn, pośrednicząc w działaniu

przeciwzapalnym [30, 31]. PGMTX są obiecującym markerem w monitorowaniu długoterminowej *adherence* u pacjentów. Postuluje się także ich ścisły związek z efektywnością i toksycznością leku, tym samym zyskują one więcej uwagi klinicznej [32]. Warto nadmienić, że ich akumulacja osiąga reprezentatywne wartości dopiero po >6 miesiącach stabilnego dawkowania [33]. W przypadku niepowodzenia leczenia MTX doustnie (*or*), rozważa się zmianę leku na biologiczny bądź zmianę samej drogi podania. Braun i wsp wskazali, iż podskórne podanie (*sc*) powinniśmy postrzegać nie tylko jako alternatywę do *or*, ale jako drogę podania pierwszego wyboru, także u cho-

rych nieleczonych uprzednio lekami z grupy DMARD [34]. Podkreśla się wyższy profil tolerancji *sc* względem *or* [35], a pominięcie przewodu pokarmowego minimalizuje zaburzenia dyspeptyczne, będące jedną z wiodących przyczyn zaniechania leczenia (czytaj poprawa *adherence*). Zastanawiający jest jednak fakt, że skumulowane podtypy PGMTX różnią się zależnie od drogi podania, ale całkowita ich suma pozostaje podobna niezależnie od postaci leku [36]. Z perspektywy farmakokinetyki MTX podany *sc* wykazuje wyższą biodostępność od doustnej formy leku [36], wyższą akumulację długocieczuchowych PGMTX odpowiedzialnych za korzystniejszy efekt terapeutyczny [32] oraz liniową absorpcję dawki >15 mg w odróżnieniu od *or* (ograniczone wysycenie transportera jelitowego), co przemawia za wyższą efektywnością kliniczną [37].

Należy podkreślić, że sam rodzaj preparatu podskórnego może również mieć znaczenie. W świetle badań Mullera Ladnera i wsp. oraz Striesova i wsp. duży wpływ na preferencje pacjentów odnośnie rodzaju stosowanego preparatu metotreksatu ma prostsze w obsłudze urządzenie pozwalające na krótszą i wygodniejszą aplikację leku podanego drogą podskórną [38, 39]. Nawiązując do oceny de Klerk i wsp., za stosowanie się do schematu dawkowania odpowiada aż w 67% klasa leku i zmiany w zachowaniu pacjenta (unikanie dawki, bierność, emocje) [40]. Ułatwienie przyjmowania leku może przełożyć się na utrwalenie nawyku systematyczności, a pozytywne przyzwyczajenia pozwalają na dalsze zaangażowanie się w leczenie. Co więcej, biorąc pod uwagę ograniczony dostęp do leczenia biologicznego w Polsce, podanie MTX *sc* może być szansą dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie *or*, pozwalając na odroczenie i ograniczenie kosztów terapii bDMARD.

Skuteczność leczenia należy rozpatrywać zarówno na płaszczyźnie współpracy z chorym, jak i farmakoterapii. Nie należy oddzielać tych relacji, gdyż odpowiednio zaplanowane postępowanie terapeutyczne opiera się na jego stosowaniu przez pacjenta, a zatem uzasadnienie i zrozumienie podjętych kroków przez chorego powinno być nieodłącznym elementem leczenia. Co więcej, warto mieć na uwadze personalizację terapii, nie leczymy bowiem tylko jednostki chorobowej, ale dbamy także o dobrostan psychiczny, społeczny i ekonomiczny chorego.

PODSUMOWANIE

W każdym przypadku niepowodzenia terapii MTX należy rozważyć możliwość niestosowania się pacjenta do zaleconego postępowania. Ścisłe współdziałanie poprzez odpowiednią edukację chorego pozwalającą na zaznajomienie się zarówno z realnymi wyzwaniami, jak i zaletami terapii będzie przekładało się na zwiększenie *compliance* i skuteczność obranej strategii leczenia. Wspólne rozważenie prostego schematu dawkowania, dogodnej drogi podania MTX i wyjaśnienie wątpliwości pacjenta dotyczących możliwych działań niepożądanych daje choremu poczucie świadomego wyboru. Dając pacjentowi wybór, stwarzamy mu możliwość podjęcia własnej decyzji, z którą będzie się utożsamiał, co będzie miało przełożenie na realizację zaleceń lekarskich, a zatem i poprawę *adherence*.

PIŚMIENNICTWO

- Gaciong Z, Kardas P. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych: od przyczyn do praktycznych rozwiązań. Warszawa: Naukowa Fundacja Polpharmy, 2015.
- ABC (Ascertaining Barriers for Compliance) Project, funded by: European Commission, Seventh Framework Programme: Theme health-2007-3.1-5: better use of medicines. Grant agreement number: 223477. <http://www.ABCproject.eu>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; January 28, 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/resources/medicines-adherence-involving-patients-in-decisions-about-prescribed-medicines-and-supporting-adherence-pdf-975631782085>
- Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health. 2008;11(1):44-47.
- Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487-497.
- Curtis JR, Bykerk VP, Aassi M et al. Adherence and Persistence with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. J Rheumatol. 2016;43(11):1997-2009.
- Adriano LS, Fonteles MM, Azevedo MF et al. Medication adherence in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rev Bras Reumatol. 2016.
- Belinchón I, Rivera R, Blanch C et al. Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature. Patient Prefer Adherence. 2016;10:2357-2367.
- Rapoff MA. Assessing and enhancing adherence to medical regimens for juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Ann. 2002;31(6):373-379.
- De Achaval S, Suarez-Almazor ME. Improving treatment adherence in patients with rheumatologic disease. J Musculoskelet Med. 2010;27(10)
- Pasma A, Schenk CV, Timman R et al. Non-adherence to disease-modifying antirheumatic drugs is associated with higher disease activity in early arthritis patients in the first year of the disease. Arthritis Res Ther. 2015;17:281.
- Hope HF, Anderson J, Barton A. The prediction of nonadherence to methotrexate at six months in a rheumatoid arthritis population. EULAR 2015
- Batko B, Stajszczyk M, Swierkot J et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Rheumatoid Arthritis in Poland: First Nationwide Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/prevalence-and-clinical-characteristics-of-rheumatoid-arthritis-in-poland-first-nationwide-study/>.
- Bello AE, Perkins EL, Jay R et al. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. Open Access Rheumatol. 2017;9:67-79.
- Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65(3):168-173.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 06 March 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Kasapçopur Ö, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. Turk Pediatri Ars. 2015;50(1):1-10.

19. Nikiphorou E, Negoescu A, Fitzpatrick JD et al. Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):609–614.
20. Haustein UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(5):382–388.
21. Jin JF, Zhu LL, Chen M et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:923–942.
22. Alsufyani K, Ortiz-alvarez O, Cabral DA et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol*. 2004;31(1):179–182.
23. Wong PK, Christie L, Johnston J et al. How well do patients understand written instructions?: health literacy assessment in rural and urban rheumatology outpatients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(25):e129.
24. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296–1310.
25. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114–1117.
26. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147–1152.
27. Wanovich R, Kerrish P, Philip P et al. Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy. *Am J Hypertens*. 2004;17(S1):223A.
28. O'Connor A, Thorne C, Kang H et al. The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):364.
29. Hawwa AF, Albawab A, Rooney M et al. Methotrexate polyglutamates as a potential marker of adherence to long-term therapy in children with juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis: an observational, cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:295.
30. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B et al. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:729–735.
31. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest*. 1993;92:2675–2682.
32. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010;49(12):2337–2345.
33. Dalrymple JM, Stamp LK, O'donnell JL et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3299–3308.
34. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73–81.
35. Branco JC, Barcelos A, De Araújo FP et al. Utilization of Subcutaneous Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients After Failure or Intolerance to Oral Methotrexate: A Multicenter Cohort Study. *Adv Ther*. 2016;33(1):46–57.
36. Becker ML, Van haandel L, Gaedigk R et al. Analysis of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with juvenile idiopathic arthritis: effect of route of administration on variability in intracellular methotrexate polyglutamate concentrations. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1803–1812.
37. Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):563–571.
38. Müller-ladner U, Rockwitz K, Brandt-jürgens J et al. Tolerability and patient/physician satisfaction with subcutaneously administered methotrexate provided in two formulations of different drug concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2010;4:15–22.
39. Striesow F, Brandt A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: results of a postmarketing surveillance study with a high-concentration formulation. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(1):3–9.
40. De Klerk E, Van der heijde D, Landewé R et al. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol*. 2003;30(1):44–54.
41. Arshad N, Ahmad NM, Saeed MA et al. Adherence to Methotrexate therapy in Rheumatoid Arthritis. *Pak J Med Sci*. 2016;32(2):413–417.
42. Dibenedetti DB, Zhou X, Reynolds M et al. Assessing Methotrexate Adherence in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Survey. *Rheumatol Ther*. 2015;2(1):73–84.
43. Bliddal H, Eriksen SA, Christensen R et al. Adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis: a danish nationwide cohort study. *Arthritis*. 2015;2015:915142.
44. De Cuyper E, De gucht V, Maes S et al. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1335–1339.
45. Hope HF, Bluett J, Barton A et al. Psychological factors predict adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis; findings from a systematic review of rates, predictors and associations with patient-reported and clinical outcomes. *RMD Open*. 2016;2(1):e000171.
46. Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *Am J Manag Care*. 2003;9(6 Suppl):S136–143.
47. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG et al. Adherence to disease-modifying antirheumatic drugs and the effects of exposure misclassification on the risk of hospital admission. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):730–734.
48. Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1038–1042.
49. Pelajo CF, Sgarlat CM, Lopez-benitez JM et al. Adherence to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):497–500.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Bogdan Batko

Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji

Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie,

Oddział Reumatologii

ul. Skarbowa 4, 31-121 Kraków,

tel./ fax. 12 68-76-260

e-mail: bpbatko@gmail.com

Nadesłano: 20.08.2017

Zaakceptowano: 07.09.2017

RYZIKO WYSTĄPIENIA NAPADÓW PADACZKOWYCH W TRAKCIE ANTYBIOTYKOTERAPII

THE RISK OF EPILEPTIC SEIZURES DURING ANTIBIOTIC THERAPY

Ewa Czapińska-Ciepiela

CENTRUM LECZENIA PADACZKI I MIGRENY, KRAKÓW, POLSKA

STRESZCZENIE

Wiele antybiotyków może wyzwać napady padaczkowe lub stan padaczkowy poprzez zmniejszenie transmisji hamującej w mózgu a tym samym obniżenie progu drgawkowego. Najbardziej drgawkogenne są penicyliny, cefalosporyny, fluorochinolony i karbapenemy. Do wystąpienia napadów padaczkowych w trakcie antybiotykoterapii predysponują wszystkie stany przebiegające z uszkodzeniem bariery krew-mózg (w tym urazy i zapalenie mózgu), wysoka dawka antybiotyku lub brak jej dostosowania u pacjenta z niewydolnością nerek. Szczególnie niebezpiecznym i trudnym do rozpoznania powikłaniem jest wystąpienie niedrgawkowego stanu padaczkowego u pacjentów leczonych cefalosporinami. Dlatego też, w razie wystąpienia zaburzeń świadomości u pacjenta w trakcie terapii cefalosporinami, należy wykonać badanie EEG. Niektóre antybiotyki, takie jak: karbapenemy, makrolidy i leki przeciwgruźlicze, wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z lekami przeciwpadaczkowymi, powodując spadek lub wzrost stężenia tych ostatnich i w konsekwencji możliwość wystąpienia napadów padaczkowych lub objawów polekowej neurotoksyczności. U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych lub z rozpoznaną padaczką należy wybrać antybiotyk o niskim potencjale prodrgawkowym i stosować go w odpowiednio dobranej dawce, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy unikać stosowania antybiotyków wchodzących w interakcje z lekami przeciwpadaczkowymi, którymi pacjent jest leczony.

SŁOWA KLUCZOWE: stan padaczkowy, napady padaczkowe, antybiotykoterapia, interakcje lekowe

ABSTRACT

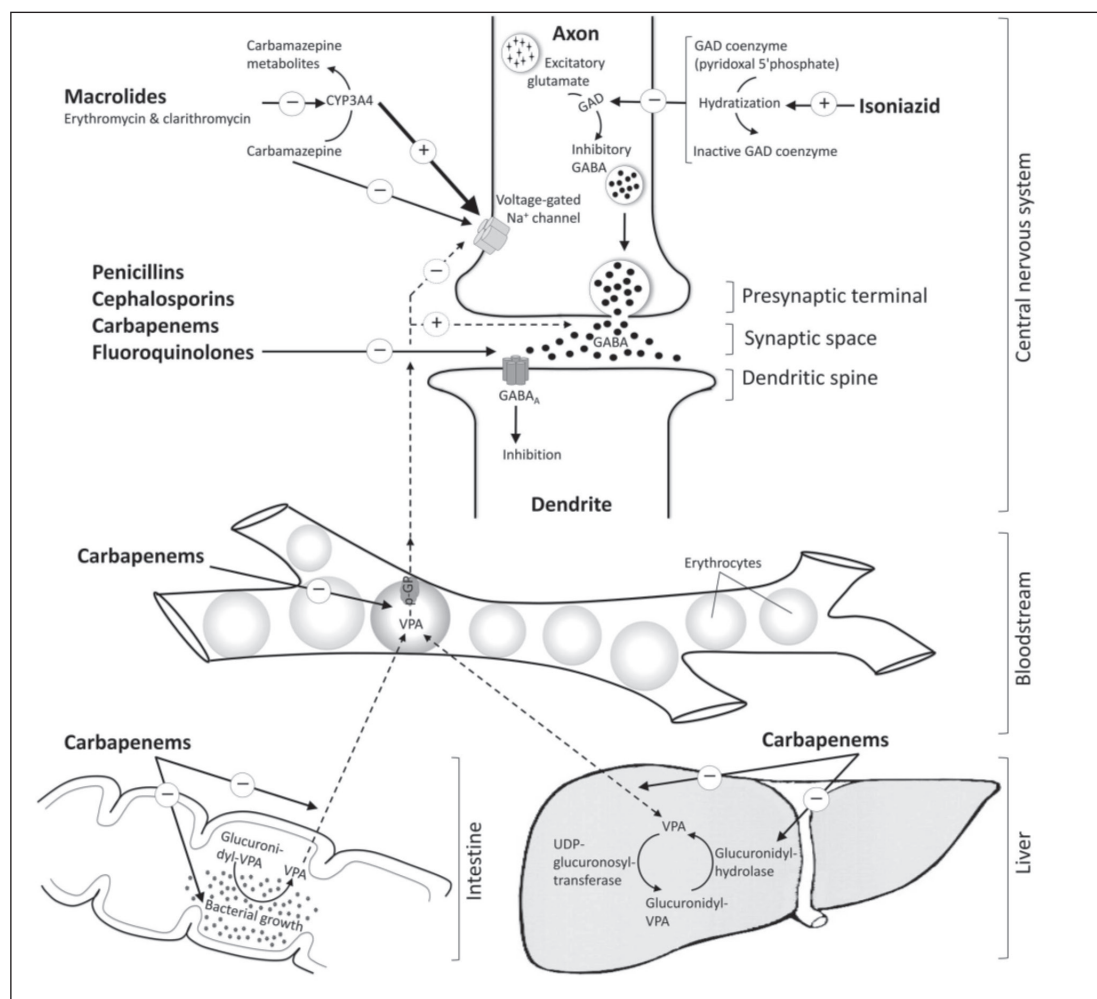
Numerous antibiotics may trigger epileptic seizures or status epilepticus by decreasing inhibitory transmission in the brain, thus lowering the seizure threshold. The most potent seizurogenic effect is exerted by penicillins, cephalosporins, fluorochinolons and carbapenems. Predisposing factors that facilitate development of epileptic seizures in the course of antibiotic therapy comprise all conditions accompanied by damage to the blood-brain barrier (including cerebral trauma and encephalitis), a high dose of an antibiotic or lack of adequate dose adjustment in patients with renal failure. A particularly dangerous and difficult to diagnose complication is nonconvulsive status epilepticus in patients treated with cephalosporins. For this reason, in case the patient presents with alterations of consciousness in the course of cephalosporin therapy, an EEG test should be performed. Some antibiotics, such as carbapenems, macrolides and antitubercular medications enter into pharmacokinetic interactions with antiepileptic agents, causing a decrease or increase in the plasma concentration of the latter and in consequence lead to possible epileptic seizures or drug-associated neurotoxicity. In patients with risk of epileptic seizures or with diagnosed epilepsy, one should select an antibiotic with a low proconvulsive potential and administer it in an adequately adjusted dose, especially in individuals with renal failure. Employing antibiotics interacting with antiepileptic medications with which the patient is treated should be avoided.

KEY WORDS: status epilepticus, epileptic seizures, antibiotic therapy, drug-drug interactions

Wiad Lek 2017, 71, 4, 820x826

W ostatnich latach obserwujemy wzrost częstości występowania infekcji bakteryjnych, w tym infekcji opornych na antybiotyki. W 2014 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO – *World Health Organisation*) wydała raport, w którym doniosła, że z powodu wielolekoopornych zakażeń bakteryjnych umiera rocznie 25 000 osób w Unii Europejskiej i 23 000 osób w Stanach Zjednoczonych [1]. Z tego powodu oporność bakterii na antybiotyki staje się groźbą dla zdrowia publicznego. Wybór antybiotyku w leczeniu infekcji bakteryjnej nie jest łatwy, a jego zmiana na inny może nie być możliwa. Wyborem antybiotyku musi kierować jego stopień penetracji do zajętego organu oraz rodzaj patogenu i jego antybiogram. Konieczna jest także znajomość profilu działań niepożądanych, jakie mogą wywoływać poszczególne antybiotyki i oszacowanie indywidualnego ryzyka ich wystąpienia u konkretnego pacjenta.

Wiele antybiotyków obniża próg wyładowań neuronalnych i może wywoływać napady padaczkowe [2]. Zgodnie z definicją *International League Against Epilepsy* (ILAE) napady padaczkowe związane z antybiotykoterapią są klasyfikowane jako ostre napady objawowe [3]. Śmiertelność w razie wystąpienia napadów objawowych szacowana jest na 10–40%⁴. Mogą one przybrać postać izolowanych napadów toniczno-klonicznych lub ewoluować do napadów gromadnych lub stanu padaczkowego albo wystąpić od początku jako niedrgawkowy stan padaczkowy [2, 4]. Ta ostatnia manifestacja kliniczna stwarza niebezpieczeństwo pomyłek diagnostycznych i błędnego rozpoznania encefalopatii, delirium lub neuroinfekcji. Szacuje się, że aż 10% pacjentów, u których wystąpił stan padaczkowy było wcześniej poddanych antybiotykoterapii [2].



Ryc. 1. Mechanizmy obniżania progu drgawkowego przez różne antybiotyki w centralnym systemie nerwowym [4].

ANTYBIOTYKI β -LAKTAMOWE (PENICYLINY, CEFALOSPORINY, KARBAPENEMY)

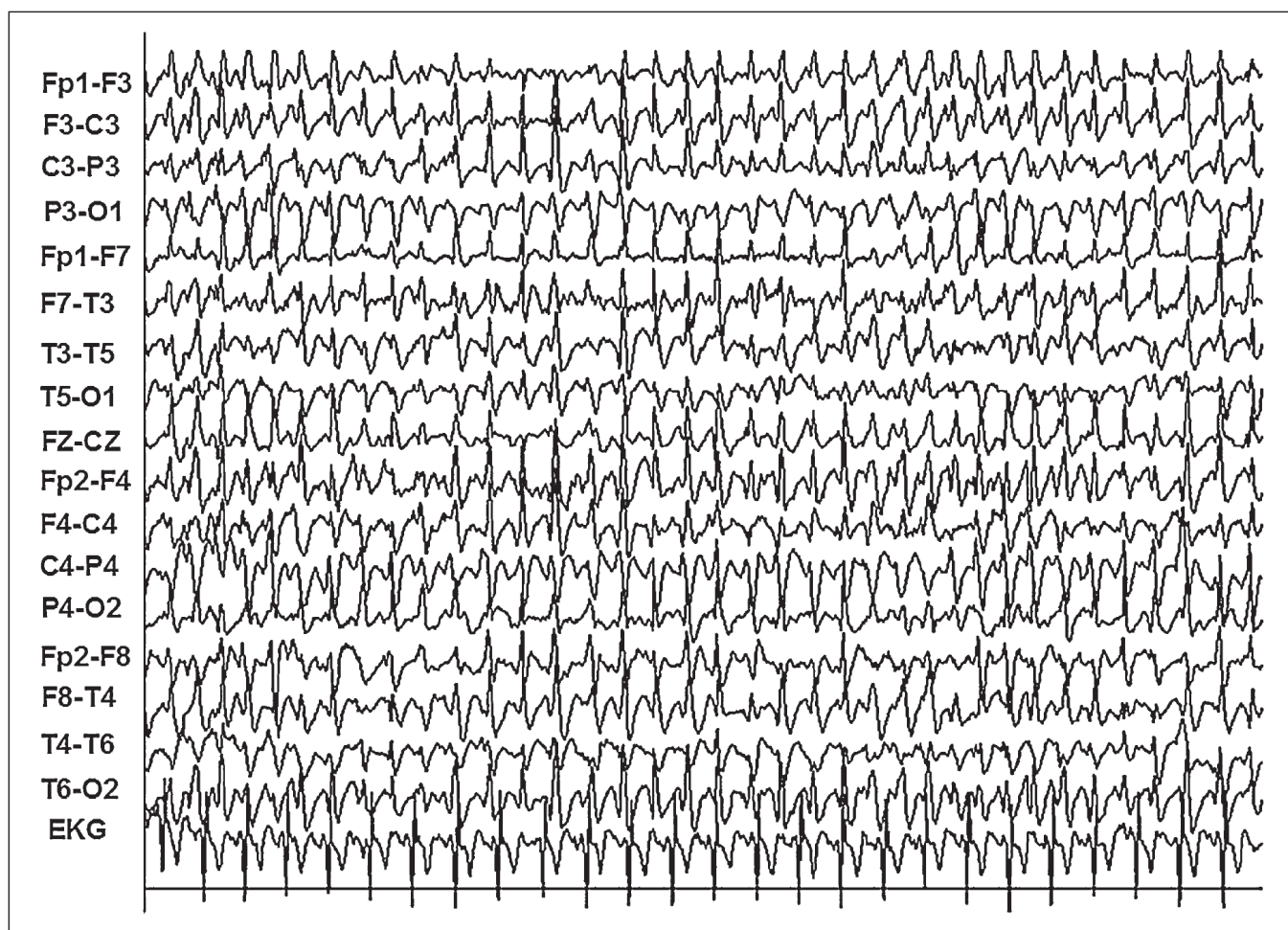
Potencjał drgawkotwórczy antybiotyków β -laktamowych jest znany od czasu wprowadzenia benzylopenicyliny do użycia klinicznego [4]. Zjawisko prowokowania wystąpienia napadów padaczkowych zostało zaobserwowane w modelach zwierzęcych już w 1945 roku, kiedy wywołano napady padaczkowe u zwierząt doświadczalnych poprzez podanie dokomorowe penicyliny. Późniejsze interpretacje tych doświadczeń wskazują na mechanizm hamowania transmisji GABA-ergicznego w mózgu przez antybiotyki β -laktamowe, co prowadzi do wzrostu pobudliwości neuronów i w konsekwencji do wystąpienia napadów padaczkowych (Ryc. 1) [4–6]. Dzieje się to na drodze kompetycyjnego (cefalosporyny) bądź niekompetycyjnego (penicyliny) hamowania receptora GABA_A [7]. Niewydolność nerek jest czynnikiem najsilniej predysponującym do wystąpienia napadów padaczkowych w trakcie terapii antybiotykami β -laktamowymi. Dzieje się tak na skutek upośledzenia wydalania antybiotyku z organizmu i podniesienia jego poziomu we krwi. Jednak nie tylko ten mechanizm prowadzi do intoksykacji. Przy prawidłowej funkcji nerek stężenie antybiotyku w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niskie dzięki zachowanej funkcji bariery

krew-mózg, przez którą odbywa się jego aktywny transport z płynu mózgowo-rdzeniowego do krwi. W razie wystąpienia niewydolności nerek dochodzi do akumulacji toksyn mocznicowych w płynie mózgowo-rdzeniowym i kompetycyjnego hamowania przez nie transportu antybiotyku. Wysokie stężenie antybiotyku w płynie mózgowo-rdzeniowym sprzyja wyzwoleniu aktywności drgawkowej [2, 4, 5].

PENICYLINY

Benzylopenicylina obniża próg drgawkowy najsilniej ze wszystkich antybiotyków z grupy penicylin. W doświadczalnych modelach zwierzęcych jest używana do wywołania drgawek; w tym celu podawana jest miejscowo do kory mózgowej. U ludzi może wyzwać napady toniczno-kloniczne, miokloniczne i stan padaczkowy. Do wystąpienia napadów padaczkowych predysponują wysokie dawki leku i niewydolność nerek. Uszkodzenie mózgu wydaje się być mniej istotnym czynnikiem ryzyka [4].

Piperacylina z tazobaktamem to antybiotyk stosowany dożylnie w ciężkich ogólnoustrojowych zakażeniach szpitalnych. W piśminnictwie można znaleźć doniesienia o indukowaniu przez niego napadów padaczkowych, a czynniki



Ryc. 2. Zapis EEG pokazujący ciągłe, uogólnione, rytmiczne zmiany napadowe w postaci kompleksów iglica-fala wolna oraz dwufazowych fal ostrych, najbardziej widoczne w odprowadzeniach czołowo-centralnych. Zapis wykonano u 38-letniego pacjenta, który w piątą dobę stosowania cefepimu stał się pobudzony i zdezorientowany. Rozpoznano niedrgawkowy stan padaczkowy [9].

predysponujące do wystąpienia drgawek są podobne jak dla benzylopenicyliny [8].

Amoksycylina słabo penetruje do centralnego systemu nerwowego przez barierę krew-mózg, ma też mniejsze powinowactwo do receptora GABA_A niż benzylopenicylina [4]. Mimo to, obserwowano wystąpienie stanu padaczkowego u pacjentów leczonych tym antybiotykiem podawanym dożylnie [2].

CEFALOSPORYNY

Wszystkie cztery generacje cefalosporyn mają potencjał drgawkotwórczy. Czynniki sprzyjające wystąpieniu drgawek są wysokie dawki antybiotyku i niewydolność nerek u pacjenta [2, 4, 5]. Cefalosporyny często wywołują niedrgawkowy stan padaczkowy, który może być trudny do rozpoznania, zwłaszcza u pacjentów bez dodatkowego wywiadu w kierunku padaczki [5, 9]. Niedrgawkowy stan padaczkowy charakteryzuje się stanem zaburzonej świadomości bez obecności drgawek. W badaniu EEG widoczny jest wtedy wzór ciągłych lub nawracających, uogólnionych wyładowań napadowych (Ryc. 2). Często

występuje u pacjentów w ciężkim stanie, u których zaburzony stan świadomości może mieć inne przyczyny. Cefalosporyny mogą również wywoływać miokloniczny stan padaczkowy, charakteryzujący się występowaniem rytmicznych mioklonii. Przypominać on może objawy encefalopatii anoksemicznej i towarzyszącego jej objawu o nazwie *asterixis* (obustronne trzępotanie wyprostowanymi, grzbietowo zgiętymi dłońmi), co może prowadzić do pomyłek diagnostycznych [4]. Różnicujące jest wtedy badanie EEG, wykazujące w wypadku stanu padaczkowego typowy zapis uogólnionych wyładowań napadowych. Do pogorszenia stanu neurologicznego dochodzi najczęściej między 3, a 7 dobą leczenia cefalosporynami (1–10 doba). Bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie stanu padaczkowego, gdyż ciągła czynność napadowa może prowadzić do uszkodzenia neuronów i jest związana z wysoką śmiertelnością [5].

Najbardziej drgawkotwórcze spośród cefalosporyn są cefazolina (I generacja) oraz cefepim (IV generacja) [10, 11]. Oba to antybiotyki o szerokim spektrum działania, stosowane dożylnie w ciężkich zakażeniach, między innymi w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. Z uwagi na liczne doniesienia



Ryc. 3. Zapis EEG pacjenta leczonego meropenem pokazujący uogólnione, periodyczne zmiany napadowe [13].

o indukcji drgawek oraz niedrgawkowego stanu padaczkowego przez cefepim organizacja *Food and Drug Administration* (FDA) w 2012 roku wydała ostrzeżenie dotyczące stosowania tego antybiotyku, w którym podkreśliła konieczność modyfikacji dawki w trakcie jego stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek [12] (*FDA-alert cefepim*).

Niedrgawkowy stan padaczkowy opisano również po zastosowaniu cefalosporyn III generacji, takich jak cefazydym, cefotaksym i ceftriakson, które podobnie jak cefalosporyny IV generacji cechują się dobrą penetracją do centralnego systemu nerwowego [5].

Reasumując, u każdego pacjenta z niewydolnością nerek leczonego cefalosporynami w postaci dożylniej należy zmodyfikować dawkę leku. W razie wystąpienia lub narastania objawów neurologicznych, takich jak: zaburzenia świadomości, halucynacje, dezorientacja czy pobudzenie, należy wykonać badanie EEG. W razie potwierdzenia diagnozy niedrgawkowego stanu padaczkowego w zapisie EEG należy wycofać antybiotyk i leczyć stan padaczkowy według przyjętych standardów [5, 13].

KARBAPENEMY

Karbapenemy to kolejna grupa antybiotyków o szerokim spektrum działania. Zastosowanie znajdują głównie w oddziałach intensywnej opieki medycznej w leczeniu infekcji szpitalnych. Często podawane są pacjentom w ciężkim stanie ogólnym. Cechą wyróżniającą tę grupę antybiotyków jest ich duża zdolność do przenikania przez barierę

krew-mózg, co umożliwia skuteczne leczenie infekcji ośrodkowego układu nerwowego, ale też może sprzyjać indukcji napadów padaczkowych. Karbapenemy bowiem nie tylko hamują kompetycyjnie receptor $GABA_A$ jak wszystkie antybiotyki β -laktamowe, ale też przyczyniają się do wzrostu pobudliwości neuronów na drodze aktywacji receptora NMDA dla kwasu glutaminowego [2, 6].

Imipenem jest pierwszym antybiotykiem z tej grupy. Zaraz po jego wprowadzeniu do leczenia pojawiły się doniesienia o tym, że powoduje napady padaczkowe. Z powodu największego powinowactwa do mózgowego receptora $GABA_A$ jest to najbardziej drgawkogenny antybiotyk z grupy karbapenemów. Czynnikiem predysponującym do wystąpienia napadów padaczkowych u pacjenta jest przede wszystkim uszkodzenie mózgu. Na drodze utraty szczelności przez barierę krew-mózg doprowadza ono do wzrostu stężenia antybiotyku w centralnym systemie nerwowym. Imipenem może wywoływać napady padaczkowe nawet bez obecności czynników sprzyjających wystąpieniu drgawek: wysoka dawka leku, niewydolność nerek i leczenie teofiliną. Konieczne jest zatem dostosowanie dawki imipenemu i monitorowanie stężenia leku we krwi u pacjentów z czynnikami ryzyka [4].

Meropenem to drugi pod względem częstości stosowania antybiotyk z grupy karbapenemów. Ma nieco niższy potencjał prodrgawkowy niż imipenem, jednak również może wywoływać napady padaczkowe i zmiany napadowe w EEG (Ryc. 3) [4, 13].

Doripenem to nowszy karbapenem, który ma mniejsze powinowactwo do receptora GABA_A i z tego powodu mały potencjał drgawkotwórczy [14].

Karbapenemy wchodzą w interakcje farmakokinetyczne z kwasem walproinowym (VPA) (Ryc. 1) [4]. W wątrobie hamują hydrolazę glukuronową, która umożliwia uwolnienie VPA związanego z kwasem glukuronowym do wolnego VPA. W jelicie hamują wzrost bakterii symbiotycznych i tym samym zmniejszają dostępność bakteryjnej hydrolazy glukuronowej, co również powoduje zmniejszenie dostępności wolnego VPA. Dodatkowo hamują wchłanianie VPA przez komórki jelitowe Caco-2. W erytrocytach natomiast, będąc inhibitorem egzotransportera dla ksenobiotyków hamują transport VPA na zewnątrz erytrocytu. Wszystkie te mechanizmy mogą powodować obniżenie stężenia VPA w osoczu prawie do zera [15, 16], co może prowadzić do wyzwolenia napadów padaczkowych.

FLUOROCHINOLONY

Podobnie jak antybiotyki β-laktamowe fluorochinolony działają hamująco na receptor GABA_A, powodując zmniejszenie transmisji GABA-ergicznej w mózgu i obniżenie progu drgawkowego. Aktywują również receptor NMDA, prowadząc do wzrostu pobudliwości neuronów [2].

Cyprofloksacyna to przedstawiciel tej grupy wykazujący największy wpływ na transmisję GABA-ergiczną. W trakcie leczenia tym antybiotykiem mogą wystąpić objawy neurologiczne, takie jak napady padaczkowe lub stan padaczkowy oraz objawy psychiatryczne, jak halucynacje lub delirium. Czynniki ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych są: wysokie dawki antybiotyku, dożylna droga podania, jednoczesne stosowanie teofiliny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych [4].

Występowanie stanu padaczkowego opisywano również po zastosowaniu trowafloksacyny, ofloksacyny i gatifloksacyny [2]. Natomiast norfloksacyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna to antybiotyki z grupy fluorochinolonów, mające znacznie mniejszy potencjał drgawkotwórczy [4].

MAKROLIDY

Erytromycyna i klarytromycyna, dwa najczęściej stosowane antybiotyki z grupy makrolidów, wykazują silne interakcje farmakokinetyczne z karbamazepiną (CBZ) [17]. Jako inhibitory izoenzymu cytochromu P450 CYP3A4, który bierze udział w metabolizmie CBZ, mogą powodować wzrost stężenia karbamazepiny do stężeń toksycznych (Ryc. 1). W latach siedemdziesiątych XX wieku w piśmiennictwie pojawiły się pierwsze doniesienia o objawach zatrucia CBZ w okresie 24–48 h po rozpoczęciu terapii troleandromycyną, dawniej stosowanym antybiotykiem z tej grupy. Działanie neurotoksyczne CBZ może wyrażać się jako zespół objawów, takich jak: podwójne widzenie, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, nudności i wymioty, napady padaczkowe, a przy wyższych stężeniach leku także stupor i śpiączka [18]. Objawy te, prezentujące się zwykle

jako nagłe pogorszenie stanu neurologicznego pacjenta leczonego z powodu zakażenia, mogą być mylące i nasuwać podejrzenie neuroinfekcji.

Azytromycyna nie hamuje izoenzymu CYP 3A4 i nie wchodzi w interakcję farmakokinetyczną z CBZ [4].

OKSAZOLIDYNONY

Linezolid, pierwszy antybiotyk z nowej grupy oksazolidynonów może również wyzwać napady padaczkowe. W piśmiennictwie donoszono o wystąpieniu napadów ogniskowych wtórnie uogólniających się oraz stanu padaczkowego u pacjentów leczonych linezolidem z wcześniej zdiagnozowaną padaczką [19]. Mechanizm indukcji drgawek przez linezolid pozostaje nieznan.

LEKI PRZECIWGRUŻLICZE

Leki przeciwgruźlicze wykazują liczne interakcje farmakokinetyczne z lekami przeciwpadaczkowymi, powodując objawy neurotoksyczności.

Izoniazyd jest inhibitorem przemiany kwasu glutaminowego do kwasu γ-aminomasłowego (GABA) poprzez hamowanie tworzenia koenzymu koniecznego do tej przemiany. Efektem tej inhibicji jest zaburzenie stosunku neurotransmiterów pobudzających do hamujących w mózgu. Akumulacja pobudzającego kwasu glutaminowego przy niedoborze hamującego GABA prowadzi do hiperekscytacji neuronów, co klinicznie wyraża się objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (napady padaczkowe, stan padaczkowy, psychoza) oraz obwodowego układu nerwowego (polineuropatia) [4] (Ryc. 1). Ponadto izoniazyd jest silnym inhibitorem kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4). Z tego powodu w znaczący sposób spowalnia metabolizm niektórych leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, kwas walproinowy, etosuksymidu, karbamazepiny) i powoduje wzrost ich stężenia we krwi, co może prowadzić do wystąpienia objawów neurotoksyczności polekowej opisanych powyżej lub zaostrzenia napadów padaczkowych [20, 21(pp1353-1354)]. Ryfampicyna jako silny induktor izoenzymów cytochromu P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4), i glukuronidaz powoduje zwiększony metabolizm wielu leków przeciwpadaczkowych, takich jak: fenobarbital, fenytoina, kwas walproinowy, karbamazepina, etosuksymid, tiagabina, zonisamid, topiramata, perampanel, lamotrygina, niektóre benzodwiazepiny. Ten mechanizm prowadzi do obniżenia stężenia leków we krwi, co może prowadzić do wyzwolenia napadów padaczkowych.

INNE ANTIBIOTYKI

Do antybiotyków, które prawdopodobnie nie powodują obniżenia progu drgawkowego, należą kotrimoksazol (kombinacja trimetoprymu i sulfametoksazolu), aminoglikozydy, wankomycyna, teikoplanina, lipopeptydy, nitrofurantoina, fosfomycyna, klindamycyna i tetracykliny [2, 4]. W piśmiennictwie dotychczas nie opisano przypadków indukcji napadów padaczkowych przez te antybiotyki.

DYSKUSJA

Wielu lekarzy rodzinnych i internistów obawia się stosowania antybiotyków u pacjentów z padaczką, niektóre z nich mogą bowiem wywoływać lub nasilać napady padaczkowe. Wyzwaniem dla anestezjologów z kolei pozostaje wdrożenie odpowiedniej antybiotykoterapii u pacjentów w stanie krytycznym na oddziałach intensywnej terapii. U pacjentów takich bowiem występuje wiele dodatkowych czynników predysponujących do pojawienia się napadów padaczkowych; antybiotykoterapia może w takich przypadkach jeszcze zwiększać ryzyko ich wystąpienia.

Wiele antybiotyków zmniejsza transmisję hamującą w mózgu a tym samym obniża próg drgawkowy, co może wyzwać napady padaczkowe lub stan padaczkowy [4]. Do wyzwolenia aktywności padaczkowej dochodzi najczęściej w ciągu 6–120 godzin (średnio po 24 godzinach) od wdrożenia antybiotykoterapii [2].

Czynniki predysponujące do wystąpienia napadów padaczkowych w trakcie leczenia antybiotykiem można podzielić na zależne od leku i zależne od pacjenta. Czynniki zależnymi od antybiotyku są: jego potencjał prodrgawkowy, droga podania, dawka i stopień penetracji do płynu mózgowo-rdzeniowego [4]. Antybiotyki niosące największe ryzyko drgawek to penicyliny, cefalosporyny trzeciej i czwartej generacji, fluorochinolony i karbapenemy [2]. Ze strony pacjenta do wystąpienia napadów w trakcie antybiotykoterapii predysponują: niewydolność nerek, wszystkie stany przebiegające z uszkodzeniem bariery krew-mózg, w tym uszkodzenie mózgu na skutek udaru, urazu, stwardnienia rozsianego, niedotlenienia, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu; zdiagnozowana wcześniej padaczka lub genetycznie uwarunkowany niski próg drgawkowy oraz leczenie niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi, które mogą wchodzić w interakcję z antybiotykami [2, 4].

Szczególnie niebezpiecznym powikłaniem antybiotykoterapii (zwłaszcza cefalosporynami) jest wystąpienie niedrgawkowego stanu padaczkowego. O ile stan padaczkowy napadów toniczno-klonicznych jest łatwy do rozpoznania i skłania do szybkiego wdrożenia leczenia, o tyle niedrgawkowy stan padaczkowy może pozostać nierozpoznany, zwłaszcza u pacjenta nieprzytomnego i poddanego respiratoroterapii. Dlatego u pacjenta z sepsą, u którego mimo stabilizacji stanu ogólnego nie dochodzi do poprawy stanu świadomości należy wykonać badanie EEG dla wykluczenia stanu padaczkowego [2].

W trakcie antybiotykoterapii należy również zwrócić uwagę na wystąpienie subtelnych neurologicznych objawów, takich jak: rytmiczne ruchy gałek ocznych (*ocular twitching*), mioklonie, *asterixis*, rytmiczne drgania kończyn, tułowia lub mięśni twarzy i wzmożenie odruchów ścięgnistych, mogą one bowiem świadczyć o wystąpieniu utajonego stanu padaczkowego z tak zwanymi minimalnymi objawami neurologicznymi [2].

Niektóre antybiotyki wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z lekami przeciwpadaczkowymi powodując spadek ich stężenia i w konsekwencji możliwość wystąpienia napadów padaczkowych lub wzrost stężenia i objawy intoksykacji lekowej. I tak karbapenemy obniżają stężenie

kwasu walproinowego a niektóre makrolidy podnoszą poziom karbamazepiny we krwi.

PODSUMOWANIE

U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych w leczeniu infekcji należy wybrać antybiotyk o niskim potencjale drgawkotwórczym i stosować go w odpowiedniej dawce, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli ryzyko wyzwolenia napadów padaczkowych jest duże, a dostosowanie dawki antybiotyku trudne, konieczne może być monitorowanie jego poziomu we krwi. W razie pogorszenia stanu neurologicznego u pacjenta w trakcie antybiotykoterapii należy wykonać badanie EEG.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization, ed. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf.
2. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Nair PP. Association of antibiotics with status epilepticus. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2013;34(3):327-331. doi:10.1007/s10072-012-1001-5.
3. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34(4):592-596.
4. Sutter R, Ruegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology.* 2015;85(15):1332-1341. doi:10.1212/WNL.0000000000002023.
5. Martinez-Rodriguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med.* 2001;111(2):115-119.
6. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology.* 2003;45(3):304-314.
7. Sugimoto M, Fukami S, Kayakiri H, et al. The beta-lactam antibiotics, penicillin-G and cefoselis have different mechanisms and sites of action at GABA(A) receptors. *Br J Pharmacol.* 2002;135(2):427-432. doi:10.1038/sj.bjp.0704496.
8. Saito T, Nakamura M, Watari M, Isse K. Tardive seizure and antibiotics: case reports and review of the literature. *J ECT.* 2008;24(4):275-276. doi:10.1097/YCT.0b013e31816ba986.
9. Fernandez-Torre JL, Martinez-Martinez M, Gonzalez-Rato J, et al. Cephalosporin-induced nonconvulsive status epilepticus: clinical and electroencephalographic features. *Epilepsia.* 2005;46(9):1550-1552. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.16305.x.
10. Choi J-Y, Seok HY, Lee S-H, Kim B-J, Park K-W, Jung K-Y. Epidural adhesiolysis complicated by cefazolin-induced status epilepticus: two cases. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(10):1041-1043. doi:10.1016/j.clineuro.2008.06.007.
11. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(6):R264. doi:10.1186/cc13094.
12. FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment. FDA Drug Saf Commun. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm309661.htm>.

13. Naeije G, Lorent S, Vincent J-L, Legros B. Continuous epileptiform discharges in patients treated with cefepime or meropenem. *Arch Neurol*. 2011;68(10):1303-1307. doi:10.1001/archneurol.2011.204.
14. Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, Hasebe N, Arai T, Abe K. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology*. 2006;222(1-2):114-124. doi:10.1016/j.tox.2006.02.004.
15. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf*. 2007;30(8):657-668.
16. Manc EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother*. 2009;43(12):2082-2087. doi:10.1345/aph.1M296.
17. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed. New York: Raven Press; 1995.
18. Mesdjian E, Dravet C, Cenraud B, Roger J. Carbamazepine intoxication due to triacetyloleandomycin administration in epileptic patients. *Epilepsia*. 1980;21(5):489-496.
19. Cholongitas E, Karatzi C, Spyrou S, Georgousaki C, Dasenaki M. Linezolid-induced complex partial seizures in a patient with epilepsy. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(6-7):540-541. doi:10.1080/00365540902896087.
20. Jaźwińska-Tarnawska E. Interakcje leków przeciwpadaczkowych. 2010;6(3):141-150.
21. Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd edn. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

ADRES DO KORSPONDENCJI

Ewa Czapińska-Ciepiela

Centrum Leczenia Padaczki i Migreny

ul. Generała Augusta Fieldorfa Niła 14/JU-4, 31-209 Kraków

tel. (12) 623 09 13

fax. (12) 623 09 14

e-mail: czapinskaewa@gmail.com

Nadesłano: 25.05.2017

Zaakceptowano: 24.07.2017

WPŁYW LEKÓW STOSOWANYCH DO LECZENIA CUKRZYCY TYPU 2 NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

THE INFLUENCE OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF DIABETES TYPE 2 ON THE CARDIO-VASCULAR RISK

Adam Kern¹, Martyna Zaleska², Olga Możeńska², Jacek Bil³

¹KATEDRA KARDIOLOGII I KARDIOCHIRURGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI, OLSZTYN, POLSKA

²KLINIKA KARDIOLOGII I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO, CSK MSWiA, WARSZAWA, POLSKA

³KLINIKA KARDIOLOGII INWAZYJNEJ, CSK MSWiA, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Wraz z epidemią otyłości wzrasta również liczba osób cierpiących na cukrzycę typu 2. Choroba ta uważana jest za równoważnik rozpoznania choroby sercowo-naczyniowej, zatem ważny jest wpływ leków wykorzystywanych w leczeniu cukrzycy na rozwój powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Poniżej prezentujemy przegląd głównych klas leków stosowanych w leczeniu cukrzycy oraz podsumowanie badań przeprowadzonych z ich wykorzystaniem, które miały na celu ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego podczas ich stosowania.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba sercowo-naczyniowa, cukrzyca typu 2, empagliflozyna, leczenie hipoglikemizujące, powikłania sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

With the obesity epidemic, we observe increase in the number of people suffering from diabetes mellitus type 2. This illness is considered cardiovascular disease equivalent, so influence of drugs used to manage diabetes on cardiovascular outcomes is important. Below we present review of main class of drugs used in diabetes treatment and summing-up of trials conducted with their use to evaluate cardiovascular risk during treatment.

KEY WORDS: cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2, empagliflozin, hypoglycemic treatment, cardiovascular complications

Wiad Lek 2017, 71, 4, 827-833

WSTĘP

W ubiegłym roku wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – *European Society of Cardiology*) dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca po raz pierwszy zwracają uwagę, że wybór leków stosowanych u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DM2 – *diabetes mellitus type 2*) może wpływać na rozwój niewydolności serca i przebieg samego schorzenia [1]. Warto pamiętać, że od lat podkreślany jest silny związek pomiędzy DM2, a chorobą sercowo-naczyniową [2]. Zależność ta jest na tyle ważna, że DM2 uważana jest za ekwiwalent choroby sercowo-naczyniowej. W badaniach wykazano, że siedmioletnie ryzyko zawału mięśnia sercowego w grupie pacjentów z rozpoznaną DM2, którzy nie mają w wywiadach zawału mięśnia sercowego jest równie wysokie jak u chorych nie cierpiących na DM2, którzy już mieli zawał [3]. Co więcej, osoby z cukrzycą hospitalizowane z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału bez uniesienia odcinka ST (*non ST-segment elevation myocardial infarction* – NSTEMI) mają istotnie wyższą zachorowalność i śmiertelność w ciągu 2-letniej obserwacji niż pacjenci nie chorujący na cukrzycę [4].

Khaw i wsp. w swoim opublikowanym w 2004 roku badaniu donoszą o liniowej zależności pomiędzy stężeniem hemoglobiny glikowanej a całkowitą śmiertelnością. Zależność ta była widoczna również w przypadku osób bez rozpoznanej DM2. Wraz ze wzrostem wartości odsetka hemoglobiny glikowanej o jeden punkt procentowy autorzy pracy obserwowali istotny statystycznie wzrost ryzyka względnego zgonu zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn, a związek ten był niezależny od wieku, wskaźnika masy ciała, stosunku obwodu talii do bioder, skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, osoczowego stężenia cholesterolu, nikotynizmu i wywiadów w kierunku choroby sercowo-naczyniowej [5].

Warto zatem zwrócić uwagę na fakt, że działania mające na celu poprawę kontroli stężenia glukozy w osoczu krwi powinny wpływać na ograniczenie liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji osób z DM2. Niestety, istnieje niewiele danych dotyczących wpływu poszczególnych terapii DM2 na powikłania i zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym [6–8].

Ciekawy był wynik badania, w którym porównywano pacjentów z DM2 leczonych intensywnie (gdzie wartością docelową było osiągnięcie wartości hemoglobiny gliko-

wanej poniżej 6%) oraz leczonych „standardowo” (gdzie wartość docelowa hemoglobiny glikowanej ustalona była na 7–7,9%). Jego autorzy zrandomizowali ponad 10 tysięcy pacjentów. W trakcie rocznej obserwacji nie zauważono istotnych statystycznie różnic co do osiągania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (definiowanego jako zawał serca nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) pomiędzy grupami. Co więcej, autorzy odnotowali istotnie statystycznie wyższą liczbę zgonów w grupie pacjentów „leczonych intensywnie”. Również ilość epizodów ciężkich hipoglikemii oraz osób, które w trakcie obserwacji przytyły ponad 10 kg była znacznie wyższa w ramieniu badania z niższymi wartościami docelowymi hemoglobiny glikowanej [6].

W innym badaniu porównującym intensywne (przy użyciu gliklazu w terapii łączonej) i standardowe leczenie jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano liczbę powikłań zarówno mikro-, jak i makroangiopatycznych. Autorzy donoszą, że intensywna farmakoterapia związana była z istotną redukcją ilości powikłań mikro- i makroangiopatycznych, jednakże warto zauważyć, że zależność ta wywoływana była głównie obniżeniem częstości występowania nefropatii. Należy podkreślić, że nie znaleziono istotnych statystycznie różnic co do liczby powikłań makroangiopatycznych, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy grupami [7].

Poniżej omówiono poszczególne grupy leków stosowanych w leczeniu DM2 i ich wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe.

METFORMINA

Należąca do biguanidów metformina nadal pozostaje leczeniem pierwszego wyboru w DM2 [9]. Jest to spowodowane nie tylko jej efektywnością kosztów, ale również tym, że jest lekiem dobrze tolerowanym, skutecznym co do obniżania odsetka hemoglobiny glikowanej, ma korzystny wpływ na masę ciała oraz nie zwiększa ryzyka występowania epizodów hipoglikemii, gdy stosowana jest w monoterapii [9]. Warto podkreślić, że metformina jest jednym z niewielu leków wykorzystywanych w leczeniu DM2, w przypadku którego opisywany jest korzystny wpływ na liczbę powikłań makroangiopatycznych i zgonów związanych z DM.

Dane dotyczące wyżej opisanych korzyści pochodzą głównie z badania UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, czyli prospektywnego badania pacjentów z DM prowadzonego na terenie Zjednoczonego Królestwa, którego wyniki opublikowane zostały prawie 20 lat temu. Do badania włączono ponad 4 tysiące pacjentów ze świeżo rozpoznaną DM2. Jedną z części badania polegała na porównaniu standardowej terapii, rozpoczynającej się od interwencji dietetycznych i intensywnej terapii z wykorzystaniem metforminy w grupie otyłych pacjentów (takich, których masa ciała wynosiła minimum 120% idealnej). Wykazano, że w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi do grupy leczonej „standardowo” chorzy otrzymujący metforminę mieli o 32% niższe ryzyko wystąpienia

jakiegokolwiek punktu końcowego związanego z DM, o 36% niższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz o 42% niższe ryzyko zgonu z przyczyn związanych z DM [10]. W innej części tego badania porównywano również intensywne leczenie z wykorzystaniem metforminy oraz terapię z użyciem chlorpropamidu, glibenklamidu i insuliny. Okazało się, że leczenie pochodną biguanidu związane jest z istotnie korzystniejszym wpływem na częstość występowania związanych z DM punktów końcowych, udaru oraz zmniejszeniem śmiertelności całkowitej. Dodatkowo, terapia metforminą wiąże się z mniejszym przyrostem masy ciała i ryzykiem hipoglikemii niż insulinoterapia lub leczenie z wykorzystaniem pochodnych sulfonilomocznika [10]. Co więcej, w 2008 roku opublikowano wyniki 10-letniej obserwacji chorych włączonych do powyższego omówionego badania. Autorzy wykazali, że po tym okresie czasu, pomimo braku różnic w stężeniach hemoglobiny glikowanej, utrzymywał się korzystny efekt co do obniżenia częstości występowania punktów końcowych związanych z DM, zawału serca i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu ze „standardowym leczeniem”.

W 2009 roku opublikowano wyniki innej pracy, która miała na celu porównanie insulinoterapii i terapii łączonej przy użyciu metforminy i insuliny. Autorzy zrandomizowali 390 osób do dwóch grup, a średni okres obserwacji wynosił 4,3 lat. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice dotyczące mniejszego przyrostu masy ciała, niższego zapotrzebowania na insulinę oraz lepszej kontroli glikemii, na korzyść grupy otrzymującej metforminę. Autorom nie udało się wykazać różnic w częstości występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego definiowanego jako suma powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Jednakże, wykazano korzyści co do ilości powikłań makroangiopatycznych w grupie otrzymującej farmakoterapię łączoną, co według autorów częściowo wytłumaczone być może mniejszym przyrostem masy ciała. Aby zapobiec 1 powikłaniu makroangiopatycznemu należało leczyć 16,1 osób [11].

Dane dotyczące zmniejszania ilości powikłań sercowo-naczyniowych podczas monoterapii metforminą, czy też przy terapii łączonej z jej wykorzystaniem pochodzą głównie z badań obserwacyjnych, jednak zarzuca się im, że grupy porównywane nie były dopasowane pod względem wszystkich czynników mogących wpływać na wyniki tych prac [12].

Co więcej, metaanalizy opublikowane przez Boussageon i wsp. oraz przez Lamanna i wsp. wykazały, że dodanie metforminy do terapii pochodnymi sulfonilomocznika zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe [13, 14]. Co ciekawe, podobne wyniki uzyskane były już w trakcie badania UKPDS, jednakże jego autorzy sugerowali, że było to związane z małą grupą włączoną do badania [10].

INHIBITORY GLUKOZYDAZY

Jedynym dostępnym obecnie w Polsce przedstawicielem tej grupy jest akarboza. Poprzez wiązanie się w jelicie z wielokrotnie wyższym powinowactwem niż oligosacharydy z alfa-glukozydazą powoduje ona zahamowanie rozkładu wielocukrów do monosacharydów i upośledza ich wchł-

nianie. Taki mechanizm działania powoduje zmniejszenie i spowolnienie wzrostu popoślukowego stężenia glukozy we krwi [15]. Już w 2004 roku opublikowano metaanalizę 7 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślełą próbą. Do analizy włączono ponad 2100 pacjentów z DM2. Oceniano czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. Wykazano, że włączenie akarbozy istotnie obniżało ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego i jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego. Autorzy oceniali również wpływ leczenia przy pomocy inhibitorów α -glukozydazy na profil metaboliczny pacjenta. Przyjmowanie akarbozy wiązało się z poprawą kontroli glikemii, obniżeniem nie tylko stężenia triglicerydów, ale również skurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz masy ciała [16].

Co ciekawe, wykazano również, że włączenie akarbozy w grupie chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy obniża ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej oraz nadciśnienia tętniczego. Przyjmowanie przez pacjentów akarbozy powodowało obniżenie o 49% ryzyka względnego wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, spośród których największą redukcję ryzyka zaobserwowano w przypadku zawału mięśnia sercowego [17].

Podnoszone były głosy, by również akarbozę traktować jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu DM2. Do badania włączono ponad 17 tysięcy osób, które rozpoczynały leczenie akarbozą oraz ponad 230 tysięcy osób rozpoczynających leczenie metforminą. Punktem końcowym była hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, takich jak m.in. zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca i udar niedokrwienno mózgu. Wykazano, że leczenie tylko akarbożą w porównaniu z leczeniem tylko metforminą związane jest z wyższym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego, zastoinowej niewydolności serca i udaru niedokrwienno. Autorzy pracy wnioskujeją zatem, że w przypadku stosowania akarbozy nie obserwujemy tak znacznego efektu kardioprotekcyjnego jak w przypadku terapii metforminą [18].

POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA

Pomimo, że substancje należące do tej grupy skutecznie obniżają zarówno glikemię na czczo (o 36-72 mg/dl) oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (o 1-2 punktów procentowych), to jednak należy pamiętać, że ich stosowanie wiąże się z istotnym ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemii. W badaniach wykazano, że umiarkowanie ciężkie epizody niedocukrzenia występują aż u 20-40% pacjentów stosujących leki z tej grupy, natomiast ciężkie epizody hipoglikemii (czyli wymagające interwencji osób trzecich) u 1-7% chorych [19]. Dodatkowo, już w latach 70 ubiegłego wieku pojawiły się dane świadczące o wyższym ryzyku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych leczonych tolbutamidem w porównaniu z insuliną lub placebo [20]. Być może jest to spowodowane faktem, iż receptor na który działają substancje z tej grupy (receptor sulfonylomocznikowy typu 1) jest częścią kanałów potasowych K_{ATP} , które ulegają ekspresji również w komórkach

mięśni gładkich i kardiomiocytach. W piśmiennictwie sugerowane jest, że zwiększona śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych związana może być z zaburzeniem odpowiedzi wazodylatacyjnej w trakcie ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego [12]. Co więcej, wykazano również że inna pochodna sulfonylomocznika – glicypiryd – upośledza hartowanie przez niedokrwienie przed wystąpieniem niedokrwienia (z ang. *ischemic preconditioning*) w grupie chorych z DM 2 i chorobą wieńcową [21].

W badaniu o akronimie ADOPT, które na celu miało porównać jak długo skuteczna będzie monoterapia z wykorzystaniem rozyglitazonu, metforminy i gliburydu w przypadku chorych ze świeżo rozpoznaną DM 2 (tzn. <3 lat od rozpoznania) oraz jaka będzie skuteczność takiego postępowania co do ograniczania progresji zmian patofizjologicznych związanych z DM. Autorzy w wynikach donoszą o braku istotnych statystycznie różnic co do wyników związanych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi pomiędzy badanymi grupami [22]. Co więcej, również w wynikach badań o akronimach UKPDS, ADVANCE czy ACCORD nie donoszono o wyższym ryzyku sercowo-naczyniowym wśród chorych przyjmujących pochodne sulfonylomocznika [6, 7, 10, 23]. Należy jednak podkreślić, że znajdziemy w piśmiennictwie dane donoszące o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym w trakcie terapii pochodnymi sulfonylomocznika [24, 25].

TIAZOLIDYNEDIONY (GLITAZONY)

Leki należące do tej grupy nie powodują hipoglikemii oraz charakteryzują się trwalszą skuteczną kontrolą glikemii niż biguanidy czy pochodne sulfonylomocznika [9, 19]. Jednakże, z 3 leków wprowadzonych do sprzedaży z tej grupy, obecnie dostępny został tylko jeden. Troglitazon, który był pierwszy tiazolidynedionem wprowadzonym na rynek, został wycofany ze sprzedaży ze względu na hepatotoksyczność [26]. Kolejnym lekiem z tej grupy był rozyglitazon, który został wycofany w 2010 roku, gdyż wykazano, że zwiększa on ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (takich jak między innymi zawał serca) [26]. Jedynym obecnie dostępnym lekiem z tej grupy pozostał pioglitazon. Warto jednak pamiętać, że istnieją doniesienia, że przewlekłe jego stosowanie zwiększa ryzyko złamań w populacji kobiet z DM 2 [27]. Ważnym działaniem niepożądanym, występującym aż u 4-6% pacjentów przyjmujących te leki, jest retencja płynów spowodowana reabsorpcją sodu w nerkach [26].

Po licznych doniesieniach o zwiększonym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów otrzymujących rozyglitazon zaprojektowano badanie o akronimie RECORD. Badanie to potwierdziło, że rozyglitazon zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności serca, jednak dane dotyczące zwiększania ryzyka zawału serca uznane zostały za nierozstrzygające problemu [28].

W celu oceny skuteczności pioglitazonu w prewencji wtórnej powikłań makroangiopatycznych Dormandy i wsp. przeprowadzili badanie o akronimie PROactive. Do analizy włączono 5238 pacjentów zrandomizowanych do dwóch

grup: jednej otrzymującej pioglitazon, drugiej otrzymującej placebo. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany został jako łączny odsetek śmiertelności ze wszystkich przyczyn, zawału serca niezakończonego zgonem (łącznie z tzw. „niemymi klinicznie” zawałami serca), udarów, ostrych zespołów wieńcowych, endowaskularnych lub chirurgicznych interwencji na tętnicach wieńcowych lub kończyn dolnych oraz amputacji powyżej kostki. Autorzy pracy nie znaleźli istotnych statystycznie różnic co do częstości występowania tak zdefiniowanego pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy grupami. Jednakże, istotnie rzadziej występował drugorzędowy złożony punkt końcowy w grupie otrzymującej pioglitazon (definiowany jako łączny odsetek śmiertelności ze wszystkich przyczyn, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru). Warto dodać, że pioglitazon istotnie zwiększał liczbę hospitalizacji spowodowanych niewydolnością serca, jednakże nie było różnic w ilości zgonów związanych z niewydolnością serca pomiędzy grupami [29].

W ubiegłym roku opublikowane zostały wyniki ciekawego badania przeprowadzonego przez Kernan i wsp. Naukowcy zrandomizowali prawie 4 tysiące pacjentów z insulinoopornością, którzy ostatnio przeszli udar lub przemijający atak niedokrwienny, do dwóch grup: grupy otrzymującej pioglitazon i grupy otrzymującej placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym był udar mózgu (zakończony zgonem lub nie) lub zawał serca. Wykazano, że pierwszorzędowy punkt końcowy występował istotnie rzadziej w grupie otrzymującej tiazolidynedion. Dodatkowo, ta grupa miała istotnie niższe ryzyko rozwoju cukrzycy. Warto jednak zauważyć, że grupa otrzymująca pioglitazon miała wyższe ryzyko przyrostu masy ciała, obrzęków i występowania złamań wymagających hospitalizacji lub operacji. Nie znaleziono istotnych różnic co do ilości zgonów ze wszystkich przyczyn pomiędzy grupami [30].

Biorąc pod uwagę powyżej przytoczone dane wydaje się, że obecnie dysponujemy bezpieczniejszymi i skuteczniejszymi lekami w leczeniu DM 2, a pioglitazon powinien pozostawać lekiem terapii dalszego rzutu.

INHIBITORY DIPEPTYDYLOPEPTYDAZY 4 (DPP-4)

Leki z tej grupy nie tylko nie powodują hipoglikemii, ale również umożliwiają skuteczną redukcję odsetka hemoglobiny glikowanej oraz ich stosowanie nie jest związane z przyrostem masy ciała [9].

Jedno z badań mających na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny oraz jej skuteczności co do redukcji powikłań sercowo-naczyniowych przeprowadzone zostało pod akronimem SAVOR-TIMI 53. Do tej analizy włączono prawie 16,5 tysiąca pacjentów. Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic co do występowania pierwszo- i drugorzędowego punktu końcowego (definiowanego jako pierwszorzędowy punkt końcowy: udar niedokrwienny mózgu, zawał serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz drugorzędowy punkt końcowy jako: hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy

piersiowej, niewydolność serca, rewaskularyzacja wieńcowa, udar niedokrwienny mózgu, zawał serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Autorzy donoszą jednak o wyższej ilości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie otrzymującej saksagliptynę [31]. Co więcej, ostatnio opublikowano wyniki jednej z subanaliz powyżej omówionego badania. Jego autorzy donoszą, że saksagliptyna nie poprawia jakości życia zależnej od zdrowia w grupie pacjentów włączonych do badania [32].

W celu ustalenia związku pomiędzy stosowaniem innego inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) – alogliptyny – i występowania powikłań sercowo-naczyniowych, w tym hospitalizacji z powodu niewydolności serca, przeprowadzono badanie EXAMINE. Do analizy włączono 5380 pacjentów, którzy w przeciągu ostatnich 15-90 dni przebyli ostry zespół wieńcowy. W wynikach pracy autorzy donoszą, że nie znaleźli istotnych różnic zarówno w ilości zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i liczbie hospitalizacji z przyczyn sercowych pomiędzy pacjentami leczonymi alogliptyną, a chorymi otrzymującymi placebo [33]. Jednakże późniejsza analiza wyników tego badania wykazała, że alogliptyna zwiększa częstość występowania niewydolności serca w grupie pacjentów, którzy w momencie randomizacji mieli jej objawy [34].

Kolejną pracą mającą na celu określenie zależności pomiędzy powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, a stosowaniem inhibitorów DPP-4 było badanie TECOS. Do analizy włączono ponad 14,5 tysiąca pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do ramienia otrzymującego sitagliptynę lub do ramienia otrzymującego placebo. Podobnie jak w poprzednich badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił łączny odsetek zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niezakończonego zgonem oraz hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. W wynikach badania znajdujemy, że nie tylko sitagliptyna nie była związana z częstszym występowaniem pierwszorzędowego punktu końcowego, ale nie zaobserwowano również wyższej częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie otrzymującej lek [35]. Co więcej, w ubiegłym roku opublikowano wyniki subanalizy tego badania TECOS, w której wykazano, że sitagliptyna nie zwiększa częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nawet w przypadku chorych, którzy wcześniej mieli zdiagnozowaną tę jednostkę chorobową [36].

AGONIŚCI RECEPTORA DLA GLUKAGONOPODOBNEGO PEPTYDU 1 (GLP-1)

Leki należące do tej grupy na rynku dostępne są od 2005 roku. Ich stosowanie wiąże się z niskim ryzykiem występowania hipoglikemii, chyba, że stosowane są łącznie z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika [19]. Leki z tej grupy są z reguły dobrze tolerowane przez pacjentów, a najczęstszym działaniem niepożądanym są zgłaszane przez chorych nudności, które zwykle mijają po 4-8 tygodniach stosowania preparatu [9].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że agoniści receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1 (z ang. *glucagon-like peptide 1* – GLP-1) mogą nie tylko poprawiać insulinowrażliwość tkanek, ale również wpływać na remodeling mięśnia sercowego oraz poprawiać kurczliwość mięśnia sercowego [37]. Co więcej, w badaniach z udziałem ludzi wykazano korzystny wpływ leków z tej grupy na liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, funkcja śródbłonna, czy też stężenie lipoprotein niskiej gęstości [38]. Warto podkreślić, że Sokos i wsp. wykazali, że ciągła infuzja z GLP-1 istotnie poprawia funkcję lewej komory oraz status funkcjonalny i jakość życia pacjentów z niewydolnością serca. Jednak wyniki tego badania należy interpretować z dużą ostrożnością, gdyż grupa badana składała się tylko z 12 pacjentów, a grupę kontrolną stanowiło 9 chorych [39]. Na podobnie niewielkiej grupie chorych wykazano również, że 72-godzinny wlew z GLP-1 poprawia funkcję skurczową lewej komory u chorych po skutecznej pierwotnej angioplastyce wieńcowej z znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory [40].

W opublikowanym w 2015 roku badaniu ELIXA naukowcy zrandomizowali ponad 6 tysięcy osób chorych na DM 2, które w przeciągu ostatnich 180 dni przeszły zawał serca lub były hospitalizowane z powodu niestabilnej dławicy piersiowej do 2 grup: grupy, która do standardowego leczenia dołączony miała liksysenatyd lub grupy otrzymującej placebo. Autorzy nie znaleźli istotnych różnic zarówno w ilości ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych, jak i ilości hospitalizacji z powodu niewydolności serca pomiędzy grupami [41].

W ubiegłym roku opublikowano wyniki badania LEADER, w którym to zrandomizowano ponad 9 tysięcy pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym do grupy otrzymującej liraglutyd lub grupy otrzymującej placebo. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy ponownie składał się ze zgonów z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawałów serca niepowikłanych zgonem oraz udarów, również niepowikłanych zgonem. Autorzy donoszą, że u istotnie mniejszej ilości pacjentów otrzymujących liraglutyd wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy. W grupie otrzymującej substancję aktywną wystąpiła również istotnie niższa liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Liczba zawałów niepowikłanych zgonem, udarów niepowikłanych zgonem oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca nie różniła się istotnie pomiędzy grupami [42].

Podobne badanie przeprowadzono również dla semaglutynu. Do pracy o akronimie SUSTAIN-6 włączono prawie 3300 pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Autorzy tego badania donoszą, że zaobserwowali istotnie mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów niepowikłanych zgonem i udarów niepowikłanych zgonem w grupie pacjentów otrzymujących semaglutyd. W grupie otrzymującej lek zaobserwowano również mniejszą ilość nowych rozpoznanych nefropatii lub jej pogarszania się, jednak należy podkreślić, że terapia semaglutydem związana była z częstszymi powikłaniami związanymi z retinopatią, takimi jak np. krwawienie do ciała szklistego lub ślepoty [43].

INHIBITORY KOTRANSPORTERA SODOWO-GLUKOZOWEGO TYPU 2 (SGLT-2)

Flozyny, czyli inaczej inhibitory kotransportera sodowo-potasowego (z ang. *sodium glucose cotransporter 2* – SGLT2), są najnowszymi lekami stosowanymi w leczeniu DM2. Ich mechanizm działania jest całkowicie odmienny od tych dotychczasowo wykorzystywanych i polega na hamowaniu wychwytu zwrotnego sodu w cewce proksymalnej. Pozwala to na eliminację z moczem dziennie 60-80 mg glukozy, jednak wartość ta jest silnie zależna od funkcji nerek i obciążenia ich glukozą [44]. Ponownie, ich stosowanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemii, pod warunkiem, że nie są stosowane z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika [45]. Dodatkowo, powodując glukozurię doprowadzają do utraty kalorii, a przez to do spadku masy ciała [46].

Ostatnio opublikowane wyniki badania EMPA-REG OUTCOME przyjęte zostały z entuzjazmem zwłaszcza wśród kardiologów. Jest to bowiem pierwsze badanie pokazujące jednoznacznie korzystny i znaczny wpływ stosowania leków doustnych w cukrzycy na powikłania sercowo-naczyniowe i całkowitą śmiertelność [47]. Do badania włączono 7020 pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Uczestnicy badania zostali zrandomizowani do 3 grup: otrzymującej 10 lub 25 mg empagliflozyny dziennie lub placebo. Złożonym pierwszorzędowym punktem końcowym, podobnie jak w przypadku uprzednio omówionych badań, był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niepowikłany zgonem lub udar niepowikłany zgonem. Drugorzędowy złożony punkt końcowy składał się dodatkowo z hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Autorzy analizowali łącznie chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Wykazano istotnie rzadsze występowanie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie otrzymującej flozyny. Co ciekawe, nie zaobserwowano istotnych różnic co do ilości zawałów mięśnia sercowego lub udarów pomiędzy grupami, natomiast wśród chorych otrzymujących inhibitor SGLT-2 istotnie rzadziej występowały zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgony z jakiegokolwiek przyczyny. Jedynym działaniem niepożądanym występującym częściej w grupie leczonej empagliflozyną były infekcje narządów urogenitalnych [47]. Co więcej, w dalszych subanalizach badania EMPA-REG OUTCOME wykazano, że zmniejsza ona liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca zarówno w grupie chorych z wcześniej rozpoznaną tą jednostką chorobową, jak i wśród pacjentów bez wywiadów w kierunku niewydolności serca [48]. Sugeruje się, że rezultaty te związane są z wpływem tego leku na parametry hemodynamiczne. Teorię tę popiera fakt, że flozyny powodują obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz ich stosowanie związane jest z istotną redukcją powikłań związanych z niewydolnością serca, a nie ma istotnego wpływu na liczbę zawałów serca czy udarów [12].

W tym roku opublikowano również metaanalizę 81 badań z randomizacją, kontrolowanych placebo, w których wykorzystywano inhibitory SGLT2. W ten sposób

do analizy włączono ponad 37 tysięcy chorych z DM2. Wykazano, że floszyny zmniejszały całkowitą śmiertelność, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w porównaniu z placebo. Liczba zawałów, udarów i przemijających ataków niedokrwienych nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami otrzymującymi lek, a grupą otrzymującą placebo. Co ciekawe, korzyści co do obniżania całkowitej śmiertelności obserwowane były tylko wśród chorych leczonych przy pomocy empagliflozyny [49].

PODSUMOWANIE

Pacjenci z DM2 stanowią grupę pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a samo rozpoznanie DM2 uważane jest za równoważnik rozpoznania choroby sercowo-naczyniowej. W ostatnich latach opublikowano wyniki wielu badań mających na celu określenie wpływu poszczególnych leków stosowanych w terapii DM2 na ryzyko sercowo-naczyniowe. Warto jednak pamiętać, że niezbędne są dalsze badania mające na celu m. in. określenie mechanizmów, w jakie wpływają poszczególne substancje na przebieg choroby sercowo-naczyniowej oraz jakie grupy chorych w szczególności skorzystają z włączenia poszczególnych leków.

PIŚMIENNICTWO

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Beckman JA, Paneni F, Cosentino F et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2444-2452. doi: 10.1093/eurheartj/ehd142
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234. doi: 10.1056/NEJM199807233390404
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014-1019.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):413-420.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743
- Group AC, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149. doi: 10.2337/dc14-2441
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
- Kooy A, de Jager J, Leher P et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):616-625. doi: 10.1001/archinternmed.2009.20
- Paneni F, Luscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *Am J Cardiol*. 2017;120(15):S17-S27. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.015
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001204. doi: 10.1371/journal.pmed.1001204
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221-228. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x
- Sieradzki J. Akarboza—nowe spojrzenie. *Clinical Diabetology*. 2012;1(4):159-164.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25(1):10-16.
- Chiaasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290(4):486-494. doi: 10.1001/jama.290.4.486
- Chang C-H, Chang Y-C, Lin J-W et al. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3):1121-1129.
- Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):566-592. doi: 10.1038/nrendo.2016.86
- Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970;19(Suppl):789-830.
- Scognamiglio R, Avogaro A, de Kreutzenberg SV et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(3):808-812.
- Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT). *Diabetes care*. 2002;25(10):1737-1743.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
- Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174(2):169-174. doi: 10.1503/cmaj
- Morgan CL, Poole CD, Evans M et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(12):4605-4612.

26. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1106-1118. doi: 10.1056/NEJMra041001
27. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal.* 2009;180(1):32-39.
28. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009;373(9681):2125-2135. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3
29. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9
30. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930
31. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684
32. Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM et al. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130(24-33). doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.019
33. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067-2076. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
34. Standl E, Schnell O. DPP-4 inhibitors and risk of heart failure EXAMINE. *Lancet.* 2015;385(9982):2022-2024. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60037-X
35. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
36. McGuire D, Van de Werf F, Armstrong P et al. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Study Group. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(2):126-135.
37. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009
38. Chilton R, Wyatt J, Nandish S et al. Cardiovascular comorbidities of type 2 diabetes mellitus: defining the potential of glucagonlike peptide-1-based therapies. *Am J Med.* 2011;124(1 Suppl):S35-53. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.11.004
39. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006;12(9):694-699. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.08.211
40. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004;109(8):962-965. doi: 10.1161/01.CIR.0000120505.91348.58
41. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
42. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
43. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
44. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2011;32(4):515-531. doi: 10.1210/er.2010-0029
45. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J.* 2015;36(34):2288-2296. doi: 10.1093/eurheartj/ehv239
46. Madaan T, Akhtar M, Najmi AK. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *Eur J Pharm Sci.* 2016;93(244-252). doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.025
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
48. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-1534. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728
49. Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Int J Cardiol.* 2017;228(352-358). doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.181

ADRES DO KORESPONDENCJI:**Adam Kern**ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn
e-mail: adamkern@mail.com**Nadesłano:** 03.08.2017**Zaakceptowano:** 24.08.2017

PROTECTING THE RIGHTS OF PRODUCERS ORIGINAL MEDICINES

OCHRONA PRAW PRODUCENTÓW LEKÓW ORYGINALNYCH

Vitalii Pashkov¹, Alla Kotvitska², Petro Noha¹

¹POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRYI NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

²NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: the article analyzes the state of protection of intellectual property rights of original medicine producers, its accordance with international standards. Attention is focused on the importance of exclusivity of medicine market.

Aim: the analysis of protection of intellectual property rights of medicine producers in Ukraine and determination of its conformity or non-conformity to the international standards.

Material and methods: the experience of certain countries is analyzed in the research. Additionally, we used statistical data of international organizations, conclusions of experts.

Results: there are numerous cases of state registration of generic medicinal products using the registration information of original medicinal products and delict of the rights of patent holders.

Conclusions: an effective mechanism of judicial protection of the original medicine producers' intellectual property rights from disorders that affect the profit was elaborated in Ukraine.

KEY WORDS: data exclusivity, original medicine producers.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 834-837

INTRODUCTION

It is known, the pharmaceutical market is the most competitive. According to it, is no surprise of plenty of judicial conflicts arising from rights violations of the pharmaceutical companies in the intellectual property field.

The intellectual property protection system functioning has no sense in any country if the right-holder is not able to maintain that belongs to him. Rights to intellectual property objects are worthless if no effectual system that ensures their effective protection [1].

Intellectual property right is a powerful tool which protects the investment, time and money and efforts that have been invested by the creator of idea or product. It gives the exclusive right to the creator for a certain period to the full use of his invention [2, p. 674].

Especially it concerns to the protection of the exclusive rights of medicine producers. Nevertheless, development and full clinical trials of new medical tool cost on average 1 billion dollars [3] and a full cycle of drugs manufacturing and bringing them to market is about 7-14 years. This process consists of the search and the development of molecules (1-6 years), preclinical disease research in vitro \ in vivo (5-7 years) clinical trials (6 months-2 years) and further monitoring.

Thereby, the new medicine production is expensive and long-term process however it eventually brings the profit of 200-300% [4] from the amount of opening costs to multinational and national companies (corporations).

According to it, analysis of risks of the bringing of innovation product (medicine) to the market is a strategic

direction of activity of each pharmaceutical company. An analysis of judicial practice of the country which plans to bring this product to market has to become an element of this activity.

AIM

The judicial procedure of the intellectual property rights protection in the field of pharmaceuticals is not the same and can often surprise with atypical solutions. It applies primarily to Ukraine and CIS countries. Therefore, the analysis of judicial practice in terms of the completeness of the protection of intellectual property rights of medicine producers in Ukraine is the purpose of our research. In addition to it, we focus our attention to the major issues of judicial protection of intellectual property rights of medicines manufacturers.

MATERIAL AND METHODS

The experience of certain countries has been analyzed in the research. Especially we analyzed the experience of the United States, India, EU countries. Additionally, we used statistic data of international organizations, conclusions of scientists and the regulations of international acts, which set the standards, and the principles of the protection of intellectual property rights of medicine manufacturers.

The main agreement in the field of intellectual property is The Agreement on Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights (the TRIPS Agreement) [5]. It has es-

established a unitary standards of the intellectual property protection. It reassured transnational pharmaceutical companies, which were worried about states with pharmaceutical industry which consisted of generic medicines (India for example).

It should be noted the Paris Convention for the Protection of Industrial Property [6], the Patent Cooperation Treaty [7] and the Directive of European Parliament and of the Council of the EU No. 2001/83/EU [8].

The theoretical bases of our research are the following researches: Pashkov V. [9], Olefir A. [10], Harkusha A. [11], Gutorova N. [12] and other.

RESULTS

Intellectual property is divided into two categories: 1) industrial property, which includes inventions (patents), trademarks, industrial samples and geographical indications of sources; 2) copyright, which includes literary and artistic works [2, p. 674].

The objects of copyright of pharmaceutical sector are reports of research and development works aimed at finding of original medicine, works of preclinical and clinical exploring of the medicinal product, development of methods for analyzing the substances and finished medicines, drafts of medical instructions for use. Inventions are divided into five categories: a) material or substance, auxiliary substance; b) pharmaceutical composition or the invention of the medicine; c) the way of substance obtaining; d) the way of using (treatment) of substances, which are already known as a medicine; e) the application of a substance known as remedy for a new purpose. Useful models include the equipment for manufacture of medical products. Commercial designation includes brand name of medications and company name or logo. [1].

There are three key elements for the functioning of an effective system of intellectual property: 1) it should provide fair and effective incentives to the innovations; 2) it should provide the certainty of innovators' rights; 3) it should ensure the means of coercion for protection of infringed rights arising from patents for the patent owners. Competitors can just copy the biopharmaceutical innovation without intellectual property rights as soon as they are safe and effective. Competitors offer their own version without spending time and money to development of medicines. Thus, innovators of biopharmaceutical industry may lose the ability to recoup their substantial investment to the development of new medicines [2, p. 674]. The analysis of judicial practice helps to provide an answer to the question of certainty of the innovators' rights and how these rights are protected.

We must note that patent are the most visible and perhaps the most important form of intellectual property protection and therefore profit protection. However, there are other tools which play a significant role. On the pharmaceutical market these tools include copyright, the protection of the exclusivity of clinical research, protection of the trademark [13].

The patent provide an exceptional level of control and ownership over inventions to the creators. It allows to

the inventor to forbid other persons to use the ideas or inventions for commercial purposes without the creator's permission for the time when a patent exists [14].

The desire for exclusivity market [14] is the engine that runs the patent legislation and judicial practice. The market of the exclusivity is a period, usually 20 years, when the company uses economic monopoly to its invention. These two decades of market exclusivity can bestow immense economic benefits for any inventor, and they have extremely importance for the success of pharmaceutical companies [15].

In accordance with article 39 the countries which have ratified the TRIPS agreement must protect the data clinical trials from an unscrupulous commercial use [5].

Data exclusivity of clinical studies - is the exclusive right of the manufacturer of the original of the medicinal product for a certain period to use your in own research summarized in the registration dossier on the own medicinal product in business purposes, primarily to bringing of the medicinal product to the market [16]. It provides a form of market exclusivity that goes beyond the granted patent rights [17, p. 187.]

So, in addition to the 20 years of action of property rights of the patent on the medicines, there is a "data exclusivity," which is determined from the date of first marketing licensing. "Exclusivity" compensates for the company-developer the enormous costs of clinical trials of the original medicines, while the generic companies to perform only a study on bioequivalence [16].

Modes of exclusivity are different in different countries. For example, in the United States for new medicines it is 5 years; for the medicines from orphan diseases - 7 years; for children's medicines is 6 months; for generics - 180 days from the end of term of patent protection.

There are following modes of exclusivity in the EU: for centralized registration procedure - 10 years; minimum six-year period for all other drugs; for medicines from orphan diseases - 12 years; for children's medicines - 6 months [18].

The term of the exclusivity clinical research is 5 years from the date of registration without any exceptions in Ukraine.

DISCUSSION

We turn to the analyses of judicial practice when had proved the importance of the protecting of intellectual property rights of the producers of original medicines. We will focus on the most important points that are critical in building defense tactics.

The cases of protection of intellectual property rights of the original medicine producers are under the jurisdiction of administrative and economic courts depending on the defendant, the subject of the dispute etc.

Thus, the patent rights are protected in the order of economic proceedings. The cases concerning illegal state registration of generic medicines considered in administrative proceedings. The plaintiffs are holders of registration certificates or the holders of the patent in this case, and the defendants are The

State expert center of Ministry of health of Ukraine, or The Ministry of health of Ukraine. The offenders (the producers of generic medicines) are third parties in the case.

If the violation of these rights of the original medicine producers occurred, there are following ways to protect them: 1) to annul the order of Ministry of the health of Ukraine about the registration of medicines; 2) to admit illegal and annul the order of Ministry of health of Ukraine on registration of medicines; 3) to oblige the Ministry of health of Ukraine to make changes to registry of medicines (exclude the medicines from the State Register of medicinal products); 4) to oblige the Ministry of health of Ukraine to annul a registration certificate; 5) to recognize the valid registration certificate; 6) to recognize the illegal actions of State expert centre of the Ministry of health to provide positive conclusions and recommendations of the medicine to state registration; 7) to recognize invalid conclusions about the recommendation for registration medicines of The State expert center of Ministry of health of Ukraine (through unproven failure to prove indications for use); 8) to ban the medicines in civilian circulation on the territory of Ukraine; 9) to exclude the medicines from civil circulation on the territory of Ukraine.

To establish the presence or absence of infringement courts examine the circumstances which are proved and evidence. The circumstances that must be established are: 1) the fact of using registration information of the original medicine or the object of intellectual property (for example, applying the generics, the presence or absence of materials research, pre-clinical or clinical trials; the presence or absence of materials research, pre-clinical or clinical trials; the presence or the absence of the report regarding the bioequivalence or of questionable report on bioequivalence) by the defendant; 2) the fact of the violation of the registration information or intellectual property usage (the presence or the absence of the consent of the owner of the registration information of the patee); 3) the assessment of the legality (rule of law) of the order, adopted by The Ministry of health of Ukraine on registration of a medicine; 4) the fact of the violation of the procedure of State registration of medicines (the legality of providing positive conclusions about the effectiveness, safety and quality of medical conclusion and the recommendations for the registration of medicine by The State expert center of Ministry of health of Ukraine).

These factual circumstances can be supported with the following evidence such as the registration certificates of the plaintiff to the original medicine, plaintiff's patent to the medicines which are registered in Ukraine, orders of the Ministry of health of Ukraine about the registration of medicines, conclusions and recommendations of State expert center of Ministry of health of Ukraine about the registration of competitors' medicines, the materials of the registration dossiers of the plaintiff's original medicine, the registration dossier of competitors' generics etc.

CONCLUSIONS

1) There are numerous cases of the state registration of generic medicines using the registration information of the original medicines, the violation of the patentees' rights.

2) Judicial practice of the intellectual property protection of pharmaceutical manufacturers is formed in Ukraine.

REFERENCES

1. Doroshenko O.F.: Sudovi poriadok zakhystu prav intelektualnoi vlasnosti v haluzi farmatsevytky [Judicial procedure protecting intellectual property rights in the pharmaceutical field]. Weekly «Pharmacy». 2002, available at: <http://www.apteka.ua/article/13003>.
2. Rajesh K. A., Krishan P., Anju P.: Study to review the importance of intellectual property rights in clinical research. World Journal of Pharmaceutical Research. 2014, 4, 674-688.
3. DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G.: Assessing Claims about the Cost of New Drug Development: A Critique of the Public Citizen and TV Alliance Report. Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University. 2004, 20, available at: http://www.csdd.tufts.edu/files/.../assessing_claims.pdf.
4. The top 10 biggest pharmaceutical companies of 2014, available at: <http://www.pharmaceutical-technology.com/features/featurethe-top-10-biggest-pharmaceutical-companies-of-2014-4396561>.
5. Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS Agreement), available at: https://www.wto.org/english/docse/legal_e/27-trips.pdf.
6. Paris Convention for the Protection of Industrial Property, available at: http://www.wipo.int/treaties/en/text.jsp?file_id=288514.
7. The Patent Cooperation Treaty, available at: <http://www.wipo.int/pct/en/texts/articles/atoc.htm>.
8. Directive of European Parliament and of the Council of the EU No. 2001/83/EU, available at: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
9. Pashkov V., Hrekov Y., Hrekova M.: European experience of regulating distance selling of medicines for Ukraine. Wiadomości lekarskie. 2017, 1, 96-101.
10. Olefir A.A., Pashkov V.M., Bytyak O.Y.: Legal features of the drug advertising. Wiadomości lekarskie. 2017, 1, 133-139.
11. Harkusha A., Pashkov V.: Certain aspects on medical devices software law regulation. Wiadomości lekarskie. 2016, 6, 765-768.
12. Gutorova N., Harkusha A., Pashkov V.: Medical devices software: defining key terms. Wiadomości lekarskie. 2016, 6, 813-818.
13. Kreppel R. S.: Clinical trials: a new form of intellectual property? Honors Scholars Seminar Paper. 2002, 1-28.
14. Gersten D.M.: The quest for market exclusivity in biotechnology: navigating the patent minefield. NeuroRx. 2005, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1201316/#r1>.
15. Saroj K., Suresh K., Kumar Roy G., Gaud R. S., Gaud R.: Patent protection strategies. J Pharm Bioallied Sci. 2010, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3146086/#ref1>.
16. Posylkina O.V., Litvinova O.V.: Eksklyuzivnist danykh klinichnykh doslidzhen [Data exclusivity clinical studies]. Pharmaceutical Encyclopedia. 2011, available at: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/6878/ekslyuzivnist-danix-klinichnix-doslidzhen>.
17. Mossinghoff G.: Overview of the Hatch-Waxman Act and Its Impact on the Drug Development Process. Food and Drug Law. 1999, 54, 187-194.
18. European Commission, Pharmaceutical Sector Inquiry, Preliminary Report (DG Competition Staff Working Paper), available at: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/preliminary_report.pdf.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Pashkov Vitalii

Department of Civil, Commercial
and Environmental Law,
Poltava Law Institute, Poltava, Ukraine
tel.: +380-532-560-148
e-mail.: poltava_inst@nulau.edu.ua

Received: 25.05.2017

Accepted: 18.08.2017

DIDACTICAL DETERMINANTS USE OF INFORMATION AND COMMUNICATION TECHNOLOGY IN PROCESS OF TRAINING OF FUTURE SPECIALISTS

DYDAKTYCZNE DETERMINANTY WYKORZYSTUJĄCE TECHNOLOGIĘ INFORMACYJNO-KOMUNIKACYJNĄ W PROCESIE KSZTAŁCENIA PRZYSZŁYCH SPECJALISTÓW

Borys I. Palamar^{1,2}, Halyna O. Vaskivska³, Svitlana P. Palamar³

¹ STATE SCIENTIFIC MANAGEMENT "SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER OF PREVENTIVE AND CLINICAL MEDICINE" STATE ADMINISTRATION OF AFFAIRS, KYIV, UKRAINE

² BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

³ BORYS GRINCHENKO KYIV UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

In the article the author touches upon the subject of significance of computer equipment for organization of cooperation of professor and future specialists. Such subject-subject interaction may be directed to forming of professional skills of future specialists. By using information and communication technologies in education system range of didactic tasks can be solved. Improving of process of teaching of subjects in high school, self-learning future specialists, motivating to learning and self-learning, the development of reflection in the learning process. The authors considers computer equipment as instrument for development of intellectual skills, potential and willingness of future specialists to solve communicative and communication tasks and problems on the creative basis. Based on results of researches the author comes to certain conclusions about the effectiveness of usage of computer technologies in process of teaching future specialists and their self-learning. Improper supplying of high schools with computer equipment, lack of appropriate educational programs, professors' teachers' poor knowledge and usage of computers have negative impact on organization of process of teaching disciplines in high schools. Computer equipment and ICT in general are the instruments of development of intellectual skills, potential and willingness of future specialists to solve communicative and communication tasks and problems. So, the formation of psychosocial environment of development of future specialist is multifaceted, complex and didactically important issue.

KEY WORDS: education system; future specialist; formation of ICT competence

Wiad Lek 2017, 71, 4, 838-842

INTRODUCTION

Information and communication technologies become invariant (unprecedented) tool attribute in all spheres of human activity. Computerization of life activity priorities and aims of each specialist (future, young, experienced) as fundamental requirement and nowadays challenge opens for us endless opportunities for mastering information science and skills in computer field and at the same time, on the other hand, makes us "voluntarily" integrate his consciousness in information and telecommunications systems, subordinates natural liberty of person to phenomena of artificial intelligence. How not to get lost in such world, how to get, let's say, benefit (e.g. material or creative and intellectual advantage) from existence in boiling psychosocial environment for future graduate of technical or pedagogical high educational institution?

Internet applications, multimedia, "web cases", remoteness and many other benefits of modern civilization not only contribute to the modernization and development of global educational environment, but also dictate their conditions, requirements, formats and eventually laws. This is the relevance of our research.

In our research, we rely on a number of scientific achievements and practical results of Ukrainian researchers. So, we take into account: developments in pedagogy and philosophy in high school (Andrushchenko V., Bekh I., Voloshchuk I., Kremen V., Lugovyi V. and others); professional training of future specialists (Bogdanova I., Kurliand Z. and others); definition of technology role in terms of European integration (Artiushyna M., Bazeliuk V., Lushyn P., Slisarenko O., Snitsar L., Solodkov V., Pukhovska L. and others); theoretical generalization and practical developments of usage of computer learning tools (Hurevich R., Hurzhii A., Zhuk Yu., Volynskyi V., Lapinskyi V. and others); recommendations of implementation of informational technologies and teaching of subjects by means of personal computer (Zhaldak M., Mashbyts Yu., Morze N. and others) and so on. Considering ICT as tool of development of global educational environment, we have also analyzed internet publications and articles of foreign authors, in which research problems of high schools.

Computer technology facilities, information and communication technologies in general are modernizing very fast. Their upgrade makes rebuild education and training activities

in high schools. So, achievements in ICT sphere influence on transformation of form and methods of realization of content of education, require new approaches in formation of education programs, restructuring and reconsideration on this basis of content of disciplines in high school.

Computerization of education, integration of local educational nets into international virtual space remain unsolved issue. Personal computer is used ineffectively; mostly for surfing the Internet. IBM is very slowly turning into machine-simulator, machine-tutor and machine-motivator for self-learning of future specialists. Among the main reasons are poor methodological internet base, absence of free and well-structured access to resources that can become helpers in education process, self-learning and activities with perspective of obtaining profession.

THE AIM

In the article we try to focus on some ICT priorities and appropriate determinants of formation of psychosocial environment for development of future specialists.

MATERIAL AND METHODS

To solve this urgent didactic problem we applied a number of methods, including: surveys teachers and freshmen, questioning; interviews and engaging in conversations, qualitative analysis of the educational process; methods of observation, self-assessment.

RESULTS AND DISCUSSION

Processes of education in high school nowadays can't be imagined without mastering achievements in information and communications technologies by teachers as well as by future specialists. Learning technologies and appropriate skills are tightly interconnected and, on the one hand, they play the role of mediators in transferring of knowledge to younger generation, and on the other hand, they act as means of individualized education.

Education environment of high school, which is developing due to ICT, requires modern technical facilities of learning, which is urgent need, fulfilment of which will give possibility to fully realize basic types of competences. It will lead to formation of professional skills of future specialists. It is recognized that among pedagogical technologies information and communication technologies contain huge potential of supplying educational activity of individual and his self-evaluation, approximate to adequate. Therein lies specificity and phenomenon of ICT. If we talk about formation of self-learning skills exactly ICT will accompany person during all life. Without competence approach to implementation of ICT into education process, without creation of algorithms of obtaining information literacy there is no point to talk about strategic directions of development of European integration processes.

In many our publications we point out the importance of usage of modern ICT in process of fundamentalization

of knowledge. Such knowledge is necessary for formation and development of skills of establishing cause-effect relationship of processes and phenomena, for reality cognition, and also for conducting applied researches, practical training and cognitive activity in general. Actuality of our researches in ICT sphere is conditioned by "the state of modern education as social institute, which provides professional successfulness of young person and his or hers competitiveness on labor market; significant spreading of open forms of education, ICT, which are characterized by implementation and usage of the Internet, which determine usage of productive methods of work with scientific, educational and methodological materials; realization of concept of humanistic education <...>. Nowadays each higher educational establishment faces difficult multifactorial task related to formation and development of new informational education environment with considering requirements of social perspective. <...> The mean of reaching aims and also the mean of solving the problem if informatization of education is the systematical integration of ICT into different spheres of education [1, pp. 4–7]."

Based on the content analysis we came to conclusion that worldwide big hopes are pinned on ICT not only in economy or politics, but firstly, in education. In internet resource "Information and Communication Technology (ICT) and Education" [2] is stated that requirements of modern society give unique possibility for education system; traditional education (store and recall information about certain branches of knowledge), now must take up the challenge related to preparation of young people to integration and success in society and economy; continues the transformation of knowledge into new ideas and programs of person's life activity, new technology are tools, which can be used for improvement in most branches of education; information and communications technologies have the exclusive significance for the future of education.

In the publication "Use of Information and Communications Technology (ICT) in Education" [3] some peculiarities of usage of ICT and warnings are emphasized. In particular it is said that on the one hand modern achievements in information and communications sphere provide exciting opportunities for increasing quality of education (interactive education, software, open access to online libraries etc) and simplify the interaction between future specialists, teachers, employees of institutions and communities, on the other hand digital technologies can never exclude relationship between teacher and pupil (and it has decisive importance in educational process and development); educational process with usage of ICT has to be conducted under the guidance of qualified specialist experts in pedagogy and education in order to avoid damage, which can be provoked by influence of technologies, in process of education or development of future specialists.

Researcher Charles Buabeng-Andoh, examining resources related to problems of ICT, paid attention to computer competence of professors, future specialists, which is defined as ability to handle a wide range of computer applications,

which serve different purposes, however, the majority of professors have if not negative, then at least neutral attitude to integration of ICT into teaching and learning, because of the lack of appropriate knowledge and skills [4, p. 139].

Based on the result of our researches some conclusions as for efficiency of usage of computer technologies in process of teaching future specialists and their self-learning are made. Inappropriate supplying with computer facilities of higher educational establishment, lack of appropriate educational programs and lack of skill in handling and using them by teachers influence on organization of process of subject learning. At the same time, didactical tasks that can be solved by the means of computer technologies remain little-investigated.

Information technologies as systems of general pedagogical, psychological, didactical, methodical procedures of interaction of teachers and future specialists, of content, forms and methods, of information educational facilities ensures the formation of professionally important competences of future specialists.

Hardware components, which provide adequate task for education of future specialists, data input and output, as well as special software have exclusive value for information technologies.

In education process information technologies can be used as: a) trainer; b) tutor; c) device for simulation modeling; d) mean of diagnostic and control [5]. Usage of such information technologies favors formation of some professional skills and computer literacy in general among future specialists.

We should regard computer as a tool for mastering information technologies, as it is a tool for text preparation and its storage. Personal computer is also calculating device with lots of possibilities and tool for modeling. Lots of applications, such as text editor, plotter, graphic editor etc. ensure high quality performance of tasks.

Undoubtedly, introduction of computer technologies requires future specialists' mandatory knowledge of appropriate graphic programs and understanding of purpose of computer as tool for quick realization of creative ideas.

Nowadays various graphic editors and packages, development programs and demonstrations of multimedia products, text editors and programs of computer layout, pedagogical program facilities etc. give possibility involve to arsenal of graphic formalization and esthetic expression basic and complex geometric figures, which support vector and raster ways to create images. In the same time, it is possible to adjust and display rather complex lines of different thickness and texture, points of varied sizes. There is possibility of repainting and replacing colors, changing of their brightness and transparency. Designing fonts and working with graphic templates are available as well as experimenting with zoom, composition and layout, shadows etc.

Teaching of disciplines during classes (practicing skills and abilities educational/practical activity during seminars, trainings etc.) with usage of ICT has not become easier for teaching staff of higher educational establishment it

is caused by peculiarity of usage of computer technology facilities and their insufficient quantity. First of all, such computer technology facilities require high level of their usage and skills not only digitalize the content of subject, but also algorithmically create appropriate support for efficient teaching of future specialists. Concern about this matter was expressed by scientists more than once.

Methods and algorithms of data processing, and other text, graphic, video, audio information become more effective thanks to constant upgrading software and telecommunications, which are absolute attribute of modern personal computer. Computerization of education, in Yu. Mashbitsa's opinion, is related to necessity to solve triune problem concerning theoretical base of education, creation of technologies for computer education and psychoeducational designing of software [6], as, according to G. Selievko's definition, computer technologies are macro-technologies [7, p. 240].

Proficiency in ICT, professional usage of computer technologies facilities will protect professor against loss of classroom reality, so he will not remain beyond "here and now", beyond interactive processes, so he will not lose connection with future specialists during studies. In such conditions communication technology facilities become assistants-mediators in transmission of important professional information, forming necessary professional skills of future teachers. This is condition and requirement at the same time, because young generation, feeling freer in cyberspace, is capable to master ICT for editing and transforming information, use more professionally appropriate devices and mechanisms. Thus modeled new relationship between teachers, teachers and future specialists, among future specialists. The subject-subjectivity with such organization of educational environment in higher educational establishment goes beyond established vision. It forces mutual mastering of other (various, new) forms of teaching-learning activity.

During direct teaching in classroom, computer should be used with aim of modelling of imitational education, in process of which reflection processes are activated. Processes of teaching by means of ICT and students' self-learning, formation of their professional skills are complementary (conditioned synergically). However, it can lead to controversy during evaluation of future specialists' achievements in studies, which, besides, does not always lead to low educational results in mastering of subject content. Expected recognition of student's achievements, in form of marks, can mismatch student's self-evaluation. Here can be not human factor, but computer technology facility with its devices, mechanisms, packages and other software.

However, points discussed above do not mean that role of human factor in such educational process is decreasing. On the contrary, psychoeducational aspects of ICT usage, where computer is the main facility, require vigilance. As this main facility gives possibility to realize teaching and educational process by ICT means, it is what allows to realize much bigger processes in shorter time. For example, "education ↔ training", "demonstration ↔ imitation",

“modelling ↔ experimentation” etc. mentioned pairs of processes are not sustainable and unconditional, they can change depending on didactic tasks.

If we take the aim to improve the teaching of subjects, then lecturer bases on “modelling ↔ demonstration”, that provides modelling of process of discipline content, with time he chooses computer technology that realizes fully the ideas of particular topic or subtopic. In such way, you can create diversified virtual reality, adapted according to similarity/difference of study groups in order to actualize involvement of each student into educational process.

When it is a question of individualization of teacher's (tutor's, trainer's) work, individual psychological peculiarities of perception of ICT and its tools should be taken into account. So not always pattern developments, as multimedia presentations, can meet requirements and needs. In similar circumstances problem, which occurred, can be transferred into category of task, unстереotypical solution of which can lead to absolutely new result. In such way, creativity potential of future specialists' will develop, creative task skills will strengthen, intellectual skills of perceiving and understanding educational information will improve, comprehend this information, discover links on interdisciplinary level, systematize and generalize learnt material etc. as the result, the content of specific disciplines will be mastered better. In a word, as A. L. Franzoni & S. Assar point out that it is didactic strategy, which is organized and systematized sequence of actions and resource usage, which professors use during teaching, the main purpose of which is to simplify learning for students [8, pp. 15–29].

Involving future teachers in researching activity (which requires flexibility in organization of such process) can strengthen their motivation. Wider process “informing/demonstrating” ↔ “imitation/experimentation” can be recognized as effective. In such conditions, reflective tension increases and vitagenic experience of listeners actualizes, set conditions and algorithms of cooperation of professor and future specialists submits to the main – educational results.

Today world many people reasonably consider ruthless, which destroys personality and eliminates confidence in the future. However, global information nets contain huge potential to promote integration processes in society by providing instant communication between people regardless of distance between them. The internet environment influences a lot on implementation of innovative educational technologies, proving new possibilities.

Future specialists much have such knowledge which resists negative impact of Internet environment on pupils. Future specialists should be taught to ponder over the content of information flows, for example, advertising. They also should be taught how to analyze, compare, check and doubt this data. Even one question “Why producers of alcohol beverages don't show terrible car accidents committed under the influence of alcohol, children born with horrible defects etc.?” can be enough to provoke healthcare reflection.

In order to actively involve future specialists in critical thinking about advertising, develop mechanisms of self-defense

against psychological intervention, we use technology, which is in high demand among young people. It is a question of so-called demotivators (demotivating posters), which are macro-images, consisting of image in frame and inscription-slogan that comments it in quite strict canon. This peculiarity of demotivators is similar to specifics of advertisement posters, billboards etc. but the purpose is another – to protect, warn, make think, stop. Such images can be demonstrated during lectures and seminars. They act as a kind of counter-advertising, have effect of destruction of advertisement myths, they are like ozone layer of consciousness, at the same time stimulate stormy reflection, explosions of emotions. Demotivators destroy stereotypes, can even influence on change of person's behavior, who was immersed completely in advertising reality, which is really a virtual phenomenon, which deprives of common sense, dulls vigilance. Demotivators also serve as mean of prevention of crimes and abuses. Their influence on formation of students' value orientations (value attitude to life, people, society) is undeniable.

CONCLUSIONS

The current state of development of education (existing and desired) defines means of computer technologies as irreplaceable for organization of common activity of professors and future specialists, as the realization based on information and communications technologies provides solution to many didactic tasks. Therefore, computer technology facilities are tools for development of intellectual abilities, potential and future specialists' readiness for solution on creative base of communicative, communication tasks and practice problems. So the perspectives of further professional activity of future specialists directly depend on development of computer macro-technologies and ability to use in order to achieve specific goals. High-quality preparation of such specialists is determined, on the one hand, by computer technology facilities and appropriate educational computer technologies and, on the other hand, determined by the needs of the economy, where multidisciplinary of knowledge of specialists is there important factor.

REFERENCES

1. Hurevych, R. S., & Hordiichuk, H. B., & Konoshevskii, L. L. [et al]. *Osvitnie seredovyshche dlia pidhotovky maibutnikh pedahohiv zasobamy IKT* [Educational environment for preparation of future teachers by ICT means]. – FOP Rohalska I. O., Vinnytsia (Ukraine), 2011.
2. Information and Communication Technology (ICT) and Education. (n. d). Retrieved May 5, 2017, from: http://www.basiced.org/wp-content/uploads/Factsheets/Technology_fact_sheet.pdf
3. Use of Information and Communications Technology (ICT) in Education. (n. d). Retrieved April 28, 2017, from: http://download.ei-ie.org/docs/webdepot/ei_ict_principles.pdf
4. Buabeng-Andoh, Charles. Factors influencing teachers' adoption and integration of information and communication technology into teaching: A review of the literature. *International Journal of Education and Development using Information and Communication Technology (IJEDICT)*, 2012, vol. 8, issue 1, p. 136–155. <http://files.eric.ed.gov/fulltext/EJ1084227.pdf>

5. Selievko, G. K. Pedagogicheskie tekhnologii na osnove informatsionno-kommunikativnykh sredstv [Pedagogical technologies based on information communications facilities]. NII shkolnykh tekhnologii, Moscow (Russia), 2008.
6. Mashbits, Ye. I. Psikhologo-pedagogicheskie problemy komputerizatsii obucheniia [Psychoeducational problems of computerization of education]. Pedagogika, Moscow (Russia), 1988.
7. Selievko, G. K. Entsiklopediia obrazovatelnykh tekhnologii (v 2 t., t. 1) [Encyclopedia of educational technologies (in 2 vols., vol. 1)]. NII shkolnykh tekhnologii, Moscow (Russia), 2006.
8. Franzoni, A. L., & Assar, S. Student Learning Styles Adaptation Method Based on Teaching Strategies and Electronic Media. *Educational Technology & Society*, 2009, 12(4), pp. 15–29.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Borys I. Palamar

tel. +380672387654

e-mail.: palamar.bi@ukr.net

Received: 22.05.2017

Accepted: 25.08.2017

LEGAL ASPECTS OF COUNTERACTING THE TRAFFICKING OF FALSIFIED MEDICINES IN THE EUROPEAN UNION

ASPEKTY PRAWNE PRZECIWDZIAŁANIA OBROTOWI PODROBIONYMI LEKAMI W UNII EUROPEJSKIEJ

Vitalii Pashkov¹, Aleksey Soloviov², Andrii Olefir¹

¹ DEPARTMENT OF CIVIL, ECONOMICAL AND ENVIRONMENTAL LAW POLTAVA'S INSTITUTE OF LAW YAROSLAV MUDRYI NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

² DEPARTMENT OF MANAGEMENT AND ECONOMICS OF PHARMACY, NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED P.L.SHUPYK, KYIV, UKRAINA

ABSTRACT

Introduction: The paper identifies key risks associated with the illegal production and sale of medicines. Also there were generalized features of criminal responsibility for acts related to the trafficking of drugs in some Member States of the EU and analyzed legal means of combating the falsified drugs today. The problem concerning falsification of medicines is particularly acute not only in developing countries but also in developed ones. Fake is one in ten - twenty drug. The largest share of falsified drugs comes from the so-called «Asian tigers», already from which they come to the EU market.

The aim: In this publication authors have set following objectives: - to determine the risks associated with illegal production and sale of medicines; - organize legal means of combating the falsified medicines in the EU member states; - clarify features of criminal responsibility for acts related to the trafficking of drugs in the EU countries.

Materials and methods: The article bases on the works of scholars and experts, statistical information and other sources. Particular attention is paid to the analysis of regulations of the EU institutions and national criminal laws. So, provisions of the criminal codes of 10 EU member states were taken into account.

Results: There is a system of legal measures which counter the circulation of falsified medicines in the EU and consists of general and specific regulatory requirements, mainly of economic and legal nature. The most important role among the last play package labeling requirements for drugs and license conditions.

Discussion: In the article were discussed factors that stimulate the production and sale of falsified drugs and the risks associated with these. Demarcated the concept of «falsified medicinal products», «counterfeit drug», «substandard drug».

Conclusions: Although there are guidelines for patients to identify falsified drugs, still a major role in this process should play public authorities and enterprises. In all the countries illegal circulation of falsified drugs is prohibited under threat of criminal or administrative responsibility.

KEY WORDS: falsified drugs, counterfeit, substandard drugs, criminal responsibility, the unique identifier, Directive 2001/83/EC, Regulation (EU) 2016/161.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 843-849

INTRODUCTION

The functioning of the healthcare industry in any country is impossible without providing enough medicines for patient care [1]. As in any sphere of production relations, pharmaceutical products are often subject to falsification. The problem of turnover of falsified medicines has long historical roots. Reports of inferior therapeutic agents have found in documents of the IV century BC [2]. In modern history, serious attention has been paid to the problem of counterfeiting medicines since 1985, when the International Conference of Experts on the Rational Use of Medicines of the World Health Organization (WHO) was held and the fight against drug fraud was recognized as one of the priorities of WHO policies [3]. It is estimated that 6-10% of all medicines on the world pharmaceutical market are falsified. Trade in counterfeit medicines is increasing by around 15% a year in Europe [4]. The largest share of falsified pills come from China, India, Bangladesh, etc. [5]. India is a main «supplier» of

such products in the world (35%), followed by Nigeria (23.1%), Pakistan (13.3) and other Asian countries (14.6%) [6]. At the same time, this problem concerns not only underdeveloped but also developed countries. In recent years, medicines were the leading counterfeit products seized by European customs, ahead of cigarettes. In 2013, 99 countries collaborated on Operation Pangea VI to fight against illegal online pharmacies. It resulted in the closure of 13,700 websites and the seizure of more than 10 million drugs [7]. In 2011 the Austrian customs authorities seized 41,589 counterfeit medicinal products, the vast majority of which came from India and Singapore [2].

THE AIM

In this publication authors have set following objectives: - to determine the risks associated with illegal production and sale of medicines; - organize legal means of combating

the falsified medicines in the EU member states; - clarify features of criminal responsibility for acts related to the trafficking of drugs in the EU countries.

MATERIAL AND METHODS

Some aspects of legal counterwork against falsified medicines and illegal manufactures, pharmacies in the EU have been studied by scientists such, as M. Binkowska-Bury, R.C. Bird, M. Cordina, Z.E. Fijałek, N.M. Chaney, P. Januszewicz, T. Kubicb, R. Kumar, R. Magesa, A. Mazur, M.D. Nair, P.J. Philip, E. Rheims, T. Santella, A. Senterfitt, J. Sherma, S. Verma, B. Vitaris, A.I. Wertheimer, M. Wolan and others. However, despite the dire urgency of the matter, at the academic level problems of combating falsified drugs by general, special and criminal measures in a complex have not investigated.

Falsified medicinal products are often mislead the buyer in several ways (quality, components, origin etc.) and constitute acts of unfair competition. Participants of the pharmaceutical market may take different actions to fight against falsified medicines. Everyone can inform state authorities, if the impression of a fake medical product arises. In the case of this authority must take appropriate measures to prevent the break of law. Also counterfeit medicines can break intellectual property rights and aggrieved party may demand for compensation to protect their intellectual property rights. But, nevertheless, the introduction of criminal liability for such violations testifies to a special danger of crimes related to the falsification of medicines. In this vein, it is necessary to pay attention to measures of criminal responsibility provided in the criminal codes of European countries.

1. In Germany the criminal code does not contain a special rule that provides responsibility for the falsification of medicines [8]. But at the same time, the Medicinal Products Act (The Drug Law) contains special restrictions [9]. According to the articles 73, 96, 98 of this document, it is prohibited to introduce counterfeit medicinal products or counterfeit active substances into the territorial scope of the present Act. Any person who introduces a counterfeit medicinal product or a counterfeit active substance into the purview of the present Act, shall be liable to imprisonment for a term not exceeding one year or to a fine.
2. The Penal code of Netherlands provides charge for any person who sells, offers for sale or delivers food or drink or medicine, knowing that they have been adulterated, and fails to disclose this adulteration. Such person shall be liable to a term of imprisonment not exceeding three years or a fine of the fifth category (Section 330) [10].
3. The Penal code of Albania provides charge for producing, importing, storing or selling drugs which are dangerous or harmful to life or health. This offence is punishable by fine or up to ten years of imprisonment or even (when action has caused death or serious harm to the health of more than one person) by no less than five years of imprisonment (article 288) [11].
4. The Penal code of Hungary provides charge (imprisonment from one to eight years, depending on the circumstances) for any person who: falsifies, produces, imports or exports, or transports in transit, supplies, offers, places on the market or deals with falsified health care products, or acquires and/or possesses such in unreasonable quantities, or products which have not been authorized in Hungary (article 186) [12].
5. Lithuanian Criminal Code contains Article 275 on unlawful pharmaceutical activities where a natural and / or legal entity who has unlawfully manufactured medicinal products, active ingredients distributed them, may be sanctioned with a fine, arrest, or imprisonment up to two years, or even to eight years [13].
6. Pursuant to Article 194 of the Estonian Penal Code, illegal carriage of medicinal products across a state border with the intention of trafficking thereof, possession of falsified medicinal products with the intention of manufacture, production, marketing, supply, mediation or trafficking thereof, if the act does not constitute a criminal offence related to narcotic drugs or psychotropic substances, is punishable by a pecuniary punishment or up to three years' imprisonment [14].
7. In Polish criminal law there are no special rules that establish liability for counterfeiting medicinal products. But there are such closely related provisions: (1) any person who endangers the life or health of many people or property of a significant value by producing or marketing substances, foodstuffs or other commonly used goods that are detrimental to health, or pharmaceutical preparations that do not conform to binding quality standards, is subject to imprisonment for six months to eight years (Article 165); (2) any person who removes, alters or falsifies identification marks, a date of manufacture, or expiration date, is subject to imprisonment for up to 3 years (Article 306) [15].
8. According to the provisions of the Criminal Code of Romania (Article 357), the act of preparing, offering or displaying medicine that is fraudulent or substituted, which is harmful for health, shall be punishable by no less than 6 months and no more than 5 years of imprisonment and a ban on the exercise of certain rights. Besides, the act of selling medicine, while being aware that it is fraudulent, deteriorated or that their best-before date has expired, if they are harmful for health or if it lost its therapeutic value in whole or in part, shall be punishable by no less than 1 and no more than 5 years of imprisonment and a ban on the exercise of certain rights (article 358) [16].
9. In the Criminal code of Serbia there is no special offence for counterfeiting medicines, but at the same there is Article 256, according to which whoever produces for sale, sells or puts in circulation harmful medicines or medical devices, shall be punished by imprisonment of six months to five years and a fine [17].
10. The Criminal Code of the Kingdom of Spain punishes trafficking of falsified medicines (subject to imprisonment of six months to three years and special barring from profession or trade from one to three years): (1) Whoever alters, at the time of manufacture or preparation, or at a subsequent moment, the quantity, the dosage or the genuine

composition, as authorised or declared, of a medicine, fully or partially depriving it of its therapeutic effectiveness, and thus endangers the life or health of persons; (b) Whoever, in order to dispense or use them in any way, imitates or simulates medicines or substances that produce beneficial effects for health, making them appear to be real, and thus endangers the life or health of persons; (c) Whoever, being aware of their alteration and in order to dispense or assign them to use by other persons, stores on deposit, advertises or publicises, offers, displays, sells, facilitates or in any way uses the medicines stated, and thus endangers the life or health of persons (article 362.1) [18].

For example, it is advisable to mention the special provisions of the Criminal Code of Ukraine, namely under Article 321-1: production, purchase, transportation, transfer, possession for sale or sale of knowingly falsified drugs, are punishable by imprisonment for a term of 3 to 5 years. In addition, the legislation of Ukraine includes a mechanism that encourages offenders to stop illegal activities if such actions did not create a threat to human's life or health [19].

Thus, the illegal manufacture / sale of drugs is a criminal act in all countries. Typically, if offenses result in grave consequences (injury of several persons, death of a person), for it may be provided stricter legal measures. Falsified drugs have been directly banned in Ukraine, Spain, Romania, Hungary and Estonia.

RESULTS

Falsified medicines require collaboration at national, regional and international levels between the law providers, enforcement agencies, manufacturers and suppliers [20]. In order to ensure quality and availability of medicines in 1996 the European Directorate for the Quality of Medicines and Health of the Council of Europe (EDQM) was established at the European Committee of the Council of Europe [21].

In this context an important role is played by the convention «MEDICRIME» (The Medicrime Convention Combating Counterfeiting of Medical Products and Related Crimes), that was adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe in 2010. As of 2016, the Convention has been signed by 24 countries, but only 9 countries (Albania, Armenia, Hungary, Moldova, Spain, Ukraine, Guinea and others) have ratified it. The Convention obliges the member states to introduce criminal, civil, administrative responsibility for the falsification of medical products. Criminal liability should be provided for the following crimes: - deliberate manufacture, delivery and trade of counterfeit medical products, active substances, components, materials and supplies (Articles 5, 6); - falsification of any documents related to medical products with a view to misleading consumers as to its authenticity (Article 7); - unauthorized production or supply of medicines and marketing of medical products that does not meet certain requirements (Article 8). The Convention provides for the need to establish effective and appropriate sanctions, for example, a temporary or permanent ban on the implementation of a certain type of economic activity, liquidation of a business

entity, confiscation (and subsequent destruction) [22].

Countering the falsification of medicines can be carried out at the level of general regulations and with the help of special regulatory requirements. Regarding general regulations, it is necessary to note such rules: - registration procedure for admission of drugs to the market; - licensing of economic activities in the sphere of drug turnover; - introduction of obligatory conformity of producers, distributors, as well as other market participants with the requirements of good practice; - functioning of pharmacovigilance systems for medication use, state control of drug quality and compliance with licensing conditions. For example, each medicinal product must receive a marketing authorization before it can be marketed in Austria. In Finland medicinal product manufacturers must comply with good manufacturing practice for medicinal products [23]. According to Article 46 of the Directive 2001/83/EC, owner of a production license is required to: - comply with GMP rules, verify compliance by contractors; - inform owner of the marketing license and the relevant state supervisory authority about falsifications (suspicions) of medicinal products; - check the authenticity (of the individual package) and the quality of the active and auxiliary substances. Besides, at the request of a third country, the Commission shall assess whether that country's regulatory framework applicable to active substances exported to the Union and the respective control and enforcement activities ensure a level of protection of public health equivalent to that of the Union. If the assessment confirms such equivalence, the Commission shall adopt a decision to include the third country in a list [24].

In addition to general regulations, the EU directives contain a set of special economic regulations aimed at counteracting the trafficking of falsified medicines. Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC was aimed at consolidating of provisions concerning prevention of fraud in the legal supply network [25]. These positions can be divided into several groups. Articles 77, 80 of the Directive establish special requirements for licensing of wholesale trade in medicines. The licensee, among other things, is obliged: - make sure that the received medicines are not falsified, by checking the safety characteristics of the secondary packaging; - have an emergency actions plan to ensure effective implementation of the order to withdraw the drug from circulation; - keep documents on transactions of purchase and sale of drugs during 5 years; - follow the standards of the quality assessment system, etc. [25]. The requirements of Section V of the Directive «Labeling and the package leaflet» play the most important role in counteracting the trafficking in falsified medicines: in addition to the wide list of information that must be fixed on secondary packaging (if it is not available on the primary packaging), it is necessary to indicate the number of preparation's production series, assigned by the manufacturer, and a unique identifier [25].

Experts argue that distribution channels should be upgraded with the latest technological instruments like Barcode, Subsurface fast internal engraving and reading

system for anticounterfeiting applications (SFERA), Holograms, hidden identification marks, Radio Frequency Identification (RFID) chips and tags, so that individual serial numbers on each product can be tracked and traced through the supply chain [20]. Authors mention that a thin layer chromatography (TLC) is the main screening method used today to decide if a drug product meets label specifications and is legal. Drug screening TLC methods are simple, inexpensive, selective, and semiquantitative, and they can be used in the laboratory or in the field in locations such as a port of entry, distribution center, clinic, pharmacy, or hospital. TLC can give an indication whether the active ingredient is present and its level of content, and, therefore, if the product is qualified or authorized or legal on this basis. Some related substances may also be detected and quantified. However, TLC will not detect counterfeits that have wrong active or inactive ingredients if they are not visualized by the detection method being used for the correct active drug. The TLC is more informative than visual inspection, dissociation tests, or simple color reaction tests, and their standardized format, ease of performance in the field by persons without extensive technical training, and low cost are of great benefit to developing countries throughout the world in screening medicines used for fighting diseases such as TB and malaria [26].

The EU has set the objective and a deadline of 2018 to provide a system of protection patients from falsified medicines. The EU obligation demands that each packet of a prescription medicine should bear a unique number to identify individual packs. Pharmacies will need to be equipped with a scanner and a rapid link to a central computer, where an instant read-out will authenticate the unique identifier, or set off an alarm if an inconsistency is detected [27]. Commission delegated regulation (EU) 2016/161 sets out a system where the identification and the authentication of medicinal products is guaranteed by an end-to-end verification of all medicinal products bearing the safety features, supplemented by the verification by wholesalers of certain medicinal products at higher risk of falsification. In practice, the authenticity and integrity of the safety features placed on the packaging of a medicinal product at the beginning of the supply chain should be verified at the time the medicinal product is supplied to the public, although certain derogations may apply. However, medicinal products at higher risk of falsification should be additionally verified by wholesalers throughout the supply chain. The verification of the authenticity of a unique identifier (it can be correctly recognised and decoded throughout the Union by commonly-used scanning equipment) should be performed by comparing that unique identifier with the legitimate unique identifiers stored in a repositories system. When the pack is supplied to the public, or is distributed outside the Union, or in other specific situations, the unique identifier on that pack should be decommissioned in the repositories system so any other pack bearing the same unique identifier could not be successfully verified. The manufacturer shall place on the packaging of a medicinal product a unique

identifier which complies with the following technical specifications: (a) The unique identifier shall be a sequence of numeric or alphanumeric characters that is unique to a given pack of a medicinal product; (b) The unique identifier shall consist of the following data elements: (1) a code allowing the identification of at least the name, the common name, the pharmaceutical form, the strength, the pack size and the pack type of the medicinal product bearing the unique identifier («product code»); (2) a numeric or alphanumeric sequence of maximum 20 characters, generated by a deterministic or a non-deterministic randomisation algorithm («serial number»); (3) a national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product, if required by the Member State where the product is intended to be placed on the market; (4) the batch number; (5) the expiry date; (c) The probability that the serial number can be guessed shall be negligible and in any case lower than one in ten thousand; (d) Manufacturers shall encode the unique identifier in a two-dimensional barcode (it shall be a machine-readable Data Matrix and have error detection and correction equivalent to or higher than those of the Data Matrix ECC200); (e) Barcodes must conform to the International Organization for Standardisation/International Electrotechnical Commission standard («ISO/IEC») 16022:2006; (f) Manufacturers shall print the barcode on the packaging on a smooth, uniform, low-reflecting surface, besides there are special provisions about quality of the printing of the two-dimensional barcode etc. [28].

3. Section 7a of the Directive establishes special requirements for the remote sale of medicines by means of information services, for example, with regard to products that can be sold via the Internet, requirements for Internet sites, as well as to business entities that carry out such activities. The existence of special rules is due to the fact that the Internet is the main source of distribution of fakes [24]. Experts identify a growing worldwide criminal trend: in over 50% of cases, medicines purchased over the Internet from illegal sites that conceal their physical address have been found to be falsified [29].

4. In Articles 85d, 118b of the Directive 2001/83/EU special attention is paid to the need for information campaigns aimed at informing general public about dangers posed by falsified medicines [25].

5. Directive 2001/83/EC does not contain specific sanctions for the turnover of falsified medicines: the Member States shall lay down the rules on penalties applicable to infringements of the national provisions adopted pursuant to this Directive and shall take all necessary measures to ensure that those penalties are implemented. The penalties must be effective, proportionate and dissuasive. Also the competent authorities shall suspend, revoke or vary a marketing authorisation if the view is taken that the medicinal product is harmful or that it lacks therapeutic efficacy, or that the risk-benefit balance is not favourable, or that its qualitative and quantitative composition is not as declared. Therapeutic efficacy shall be considered to be lacking when it is concluded that therapeutic results cannot be obtained from the medicinal product (articles 116, 118a) [25].

All stake holders are encouraged to actively participate in combating falsified medicines. Pharmacists are expected to be aware and vigilant, purchasing their medicines only from a reputable source. Once a falsified product has entered the legitimate system, it becomes rather difficult to detect [30]. To successfully stem the flow of falsified medicines, we must attack both supply and demand. On the supply side, pharma companies should actively monitor their supply chains to detect the presence of counterfeits. Forging strong partnerships with enforcement authorities in each region and country is the keystone to a successful anti-counterfeiting program. On the demand side, we must continue efforts to educate patients, as well as NGOs and trade associations to raise awareness among patients to the threat that falsified medicines do pose to their health and safety. As noted by the WHO, «they can be found in illegal street markets, via unregulated websites through to pharmacies, clinics and hospitals». Counterfeit medicines are frequently smuggled into a country by those who either conceal them in electronic equipment, stuffed animals, or in false compartments constructed in shipping containers or even gas tanks of their vehicles. We have noted that those involved in the distribution of counterfeits use complex transport routes in order to evade customs controls [31]. Education efforts may include teaching consumers how to spot a fake, publishing a list of legitimate distributors, and offering warranties, guarantees, or other after-sale services [32]. Patients, who are usually the first to notice something wrong with their medicine are encouraged to make a report [30].

There are some advices how to avoid buying falsified medicines: - before you get any new medicine for the first time, talk to a health care professional; - buy your medicines through a legal channel; - abnormally low prices, unusual packaging, shape or color of the medicine may point to a counterfeit product, so check the physical appearance of the medicine (color, texture, shape, and packaging); - check to see if it smells and tastes the same when you use it; - alert your pharmacist or your doctor if you have any doubt on counterfeiting (packaging defect, side effect etc.); - if you suffer any severe and/or unusual secondary effects talk to a doctor; - when you are buying drugs, make sure that the packaging is undamaged and that there are no visible anomalies on the box, in the instructions for use, the blister pack, or in the drugs themselves, etc. [33].

DISCUSSION

Most often the subject of falsification are expensive drugs, yielding high profits even with a small sales volume, and widely used (cheap) medicines bringing in profit due to a large volume of sales. Among them the first place in the number of falsifications is occupied by antimicrobials, including antibiotics, antimalarial drugs, anti-tuberculosis, antiretroviral drugs, the second – antihistamines, the third – hormones and steroids [3]. Besides falsified can apply to both branded and generic products [29]. Experts argue that «The biggest problem is the so-called lifestyle

area, which includes anabolic steroids, hair growth means, potency or slimming products [5]. The following methods of falsification are widely used: - an excellent imitation (copy) of active substance and packaging of a well-known brand; - imitation of drugs, which does not contain active substance (insufficient quantity or another substance, that does not correspond to Information on the package); - preparations containing contaminants or toxic substances [2]; - products with fake packaging [29]; - products which deliver false information about their composition or their real source; - products which may be ineffective [33].

The global pharmaceutical markets have always suffered from a spate of falsified products including fake, spurious, substandard and fraudulent preparations. Since generic drugs attract low prices and margins, the high cost economies of the developed countries of North America, Europe and Japan are more than likely to turn to the low cost economies of India, China and Brazil to outsource their drug needs [34]. That is why fake drugs income to develop markets from other countries. There are two important factors responsible for the global counterfeit drugs phenomenon in Central-East Europe. First, the insufficient knowledge about counterfeit medicine among professional health care workers and government administration, mainly regarding the police and customs service. The majority of physicians (73.5%) and almost 30% of nurses said that they do not warn patients against counterfeit medicines. Second, reluctance of pharmaceutical companies to publicize their data about counterfeit drugs. Although the pharmaceutical industry suffers multi-billion euro losses, it still unwillingly acts against illegal competition. Many companies do not want to publish reports on the counterfeiting of their products and do not share the information with the police or warn their patients. They are afraid that their image may be ruined, resulting in sales decreases [4]. According to the economical rules pharmaceutical manufacturers find more profitable investments in marketing and sales, rather than the development of new drugs [1].

WHO identifies the following common factors contributing to the falsification of medicines: - imperfection of the regulatory framework; - incompetence of national authorized bodies or their absence, as well as their ineffective interaction; - failure to comply with requirements of the current legislation; - insufficiently stringent penalties; - corruption and conflict of interest; - transactions involving many intermediaries; - demand exceeds supply; - high prices; - improvement of illegal production of medicines; - inefficient regulation in exporting countries and free trade zones [2]. A number of cases have been documented within EU member states. For example, in 2006/2007 a seizure of counterfeit heparin (Belgium/Germany) was found to contain a heparin like contaminant which was added to heparin resulting in allergic reactions and possibly caused deaths in 81 cases [30]. Polish authorities have shut down a factory in Koronowo, near the city of Bydgoszcz capable of making millions of counterfeit medicines. Over 100,000 counterfeit erectile dysfunction pills were seized along

with 430,000 vials of steroids of all brands. The group had its own websites and even brands with anti-counterfeiting authentication codes [35]. Also organized criminals cut huge profits by smuggling counterfeit drugs into Germany. Unlike traditional drugs, counterfeit pills are quite easy to smuggle and they can be sold for high prices. Criminal law Professor Arndt Sinn has an answer why the counterfeit drug business is booming: «Why should I kill myself as a criminal with dangerous drug stores, if the profit margins for counterfeit drugs are much bigger? From one kilo of raw cocaine worth 1000 euros you can make 45,000 euros, from one kilo of Viagra active ingredient Sildenafil, which is sold for 50 euros, you can easily earn 90,000 euros». [5].

Falsified medicines give rise to multiple risks: - they don't ensure quality, security nor therapeutic efficacy, because they may be not approved by National Health Agency, so they can endanger patient's health; - the spoilage of products due to the possibility of improper storage conditions; - they can cause harm and expenses for caregivers [29]; - if the adulterated products contain the same substances as the original one, their uneven maintenance in preparations is not excluded (the active substance may be either too much or too little); - due to the ineffectiveness of counterfeit drugs, treatment can be delayed, or, starting too late with the use of original drugs, runs the risks of being useless; - they can feed a parallel and freeloading economy, which is contrary to sustainable development; - patients lose confidence in medicines, health systems [31].

Counterfeit medicines may be known by many names – counterfeit, spurious, falsified, fake [31]. Let's try to understand this issue. The concepts of «falsified drugs», «counterfeit drugs», «substandard drugs» have certain differences legally. Very often falsified and counterfeit medicines are used synonymously, but they have different meanings. Low-quality drugs that have become unusable due to the expiration of expiry date (violation of the conditions for their storage, sale, transportation. «Counterfeit» means drugs, production and further sale of which are carried out intentionally under a different means of individualization (trademark) without a permission from rightholder. It is a violation of intellectual property rights. According to WHO definition a counterfeit medicine is a product that is intentionally and illegally equipped with a marking that distorts the authenticity or the manufacture. As a rule, falsified products are also substandard and counterfeit. Falsified preparations can be classified into «black» and «white». «White» are such preparations, the qualitative and quantitative composition of APIs corresponds to the marking. As a rule, they are falsified by the manufacturer's trademark, but often their quantitative composition can be disrupted, other auxiliary substances can be used and ingredients usually do not meet requirements of the Pharmacopeia). In highly developed countries those fully meet requirements of the Pharmacopeia. «Black» are those medicines which qualitative and quantitative composition does not correspond to the labeling: instead of the claimed amount, the API contains a different (smaller) quantity, or another, cheaper API, or it is not available at all. Turnover

of «black» drugs provides the highest profit, but they may be easily identified by professionals and patients. For this reason they are presented in undeveloped countries with a weak system of state quality control [36].

In this regard, we must agree with the definition of falsified medicines, which is fixed in the Article 1 of the Directive 2001/83/EC, according to which falsified medicinal product – any medicinal product with a false representation of: - its identity, including its packaging and labeling, its name or its composition; - its source, including its manufacturer, its country of manufacturing, its country of origin or its marketing authorisation holder; - its history, including the records and documents relating to the distribution channels used [24]. For example, the definition of falsified medicines in the Penal Code of Netherlands does not correspond to this norm, since they are understood as low-quality drugs [10]. Although falsified medicine can be a good product. It is important to note that counterfeit drugs can be manufactured by officially registered and licensed manufacturers, and by persons who do not have appropriate permits. In the first and in the second case, such activity is illegal. The only difference is that in the second case there is also an additional offense – illegal entrepreneurial activity.

CONCLUSION

Thus, falsified medicines cause both social and economic harm to society. Falsified, counterfeit and substandard medicines should be distinguished. Although there are recommendations for patients to identify falsified drugs, the main value in countering their turnover is the law. Countering can be carried out at the level of general regulations, as well as through special regulatory requirements. The last one can be divided into economical (establish rules for market participants how to identify and remove falsified medicines) and those which impose sanctions for offenses. In accordance with the special EU directives legislation on medicines of the EU member states has a similar character. In all examined countries, the turnover of falsified medicines is strictly prohibited and criminal or administrative liability is provided for such acts. At the same time, there is no single approach to criminal liability and it is determined by national governments.

REFERENCES

1. Pashkov, V.M., Golovanova, I.A., Olefir, A.A. (2016). The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market. *Wiadomosci Lekarskie*, Tom LXIX, Nr 3 (cz. II), 582 – 586.
2. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs (1999). Geneva, Switzerland: World Health Organization: Department of essential drugs and other medicines, WHO/EDM/QSM/99.1. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/65892/1/WHO_EDM_QSM_99.1.pdf.
3. Ushkalova, E.A. (2005). Problemy fal'sifikacii lekarstvennyh sredstv: fokus na antimikrobynye preparaty [Problems of counterfeiting medicines: focus on antimicrobials]. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija – Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 7, 2, 167 – 173 [In Russian].

4. Binkowska-Bury, M., Wolan, M., Januszewicz, P., Mazur, A., Fijałek, Z.E. (2012). What Polish hospital healthcare workers and lay persons know about counterfeit medicine products? *Central European Journal of Public Health*, 20 (4), 276 – 281.
5. Vitaris, B. (2016). Smuggling Counterfeit Drugs Is The New Business In Germany. DeepDotWeb, November 10. Retrieved from <https://www.deepdotweb.com/2016/11/10/smuggling-counterfeit-drugs-new-business-germany/>.
6. Wertheimer, A.I., Chaney, N.M., Santella, T. (2003). Counterfeit pharmaceuticals: current status and future projections. *Journal of the American Pharmacists Association*, 43(6), 710 – 718.
7. Europe Survey on Counterfeiting (2014). European Alliance for Access to Safe Medicines, 15 May. Retrieved from <http://www.eaasm.eu/europe-survey-on-counterfeiting>.
8. German Criminal Code. Federal Ministry of Justice and Consumer Protection. Retrieved from https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_stgb/.
9. Medical Products Act (The Drug Law). Federal Ministry of Justice and Consumer Protection. Retrieved from https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html.
10. Criminal Code of the Netherlands. European Judicial Training Network. Retrieved from http://www.ejtn.eu/PageFiles/6533/2014%20seminars/Omsenie/WetboekvanStrafrecht_ENG_PV.pdf.
11. Criminal Code of the Republic of Albania. Legislationline: Criminal Codes. Retrieved from <http://www.legislationline.org/documents/section/criminal-codes/country/47>.
12. Act C of 2012 on the Criminal Code of Hungary. Retrieved from <http://www.refworld.org/pdfid/4c358dd2.pdf>.
13. Republic of Lithuania law on the approval and entry into force of the Criminal Code 26 September 2000 (VIII-1968). Retrieved from https://www.unodc.org/res/cld/document/ltu/criminal_code_of_lithuania_html/Lithuania_Criminal_Code_2000_as_amd_2010.pdf.
14. Estonian Penal Code. Riigi Teataja: Estonian legislation. Retrieved from <https://www.riigiteataja.ee/en/eli/522012015002/>.
15. Act of 6 June 1997 Criminal Code of the Republic Poland. Retrieved from https://www.imolin.org/doc/amlid/Poland_Penal_Code1.pdf.
16. Criminal Code of the Republic of Romania. Legislationline. Retrieved from <http://www.legislationline.org/documents/section/criminal-codes/country/8>.
17. Criminal Code of the Republic of Serbia. Legislationline. Retrieved from <http://www.legislationline.org/documents/section/criminal-codes/country/5>.
18. Criminal Code of the Kingdom of Spain. Legislationline. Retrieved from <http://www.legislationline.org/documents/section/criminal-codes>.
19. Criminal Code of Ukraine of April 5, 2001 (2341-III). CIS Legislation. Retrieved from <http://cis-legislation.com/document.fwx?rgn=8679>.
20. Verma, S., Kumar, R., Philip, P.J. (2014). The Business of Counterfeit Drugs in India: A Critical Evaluation. *International Journal of Management and International Business Studies*, 4, 2, 141 – 148.
21. Kovalenko, I. (2014). Uголовна відповідальність за фальсифікацію лікарських засобів – важливий крок адаптації фармацевтичної галузі до норм Європейського Союзу [Criminal responsibility of medicines counterfeit as an important step in the adaptation of the pharmaceutical industry to the norms of the European Union]. *Leges Viatae*, March, 97 – 100 [In Russian].
22. Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health. Council of Europe. Moscow, 28.10.2011. Retrieved from <https://rm.coe.int/168008482f>.
23. Senterfitt, A. (2012). Counterfeit Medicinal Products: A Global Practice Guide. Lex Mundi Life Sciences Group. Retrieved from <https://lexmundi.com/Document.asp?DocID=4952>.
24. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Retrieved from http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
25. Directive 2011/62/EC of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products. Retrieved from http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_en.pdf.
26. Sherma, J. (2007). Analysis of counterfeit drugs by thin layer chromatography. *Acta Chromatographica*, 19, 5 – 20.
27. Germany hosts European pilot scheme to fight drug counterfeiting (2014). *The Pharmaceutical Journal*, 292, 7814, 594. Retrieved from <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/news/germany-hosts-european-pilot-scheme-to-fight-drug-counterfeiting/11139005.article>.
28. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161 of 2 October 2015 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use. Retrieved from https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2016_161/reg_2016_161_en.pdf.
29. Fake medicines, a real danger for health. About counterfeiting. Retrieved from http://fakemedicinesrealdanger.com/web/about-counterfeiting_.
30. Cordina, M. (2010). Counterfeit medicines. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*, 16, 4 – 6.
31. Magesa, R., Kubich, T. (2016). Counterfeit medicines: Threat to patient health and Safety. *Pharmaceuticals Policy and Law*, 18, 163 – 177.
32. Bird, R.C. (2007). Counterfeit drugs: a global consumer perspective. *Intellectual Property Law Journal*, 8, 3, 378 – 406.
33. Fake medicines, a real danger for health. Tips when buying medicines. Retrieved from http://fakemedicinesrealdanger.com/web/tips_.
34. Nair, M.D. (2010). TRIPS, WTO and IPR: Counterfeit Drugs. *Journal of Intellectual Property Rights*, 15, 380 – 382.
35. Rheims, E. (2016). Polish Police bust counterfeit drug lab. IP-law Law Firm, September 15. Retrieved from <https://www.ip-law.pl/blog/74-drugmanuf>.
36. Posylkina, O.V., Hromykh, A.G. (2013). Vnedrenie jeffektivnyh sistem zashchity farmacevticheskikh logisticheskikh celej ot proniknovenija fal'sificirovannoj produkcii [Launching of effective systems of protection of pharmaceutical logistical systems from penetration of falsified products]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija – Scientific bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*, 23, 18 (161), 240 – 246 [In Russian].

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Pashkov Vitalii

Department of Civil, Commercial
and Environmental Law,
Poltava Law Institute, Poltava, Ukraine
tel.: +380-532-560-148
e-mail: poltava_inst@nulu.edu.ua

Received: 25.05.2017

Accepted: 18.08.2017

PICIE KAWY A ZDROWIE – AKTUALNY STAN WIEDZY. CZY TO JUŻ KONIEC ROZTEREK PACJENTÓW?

COFFEE DRINKING AND HEALTH – THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE. WHETHER THE END OF THE DOUBTS OF PATIENTS IS ALREADY COMING?

Regina Wierzejska

ZAKŁAD ŻYWIENIA I DIETETYKI Z KLINIKĄ CHOROÓB METABOLICZNYCH I GASTROENTEROLOGII, INSTYTUT ŻYWNOSCI I ŻYWIENIA, WARSZAWA

STRESZCZENIE

Wpływ picia kawy na zdrowie jest od dawna w medycynie tematem aktualnym. Pacjenci, a także część lekarzy postrzega kawę jako produkt, który może powodować lub nasilać wiele dolegliwości. Współczesne badania naukowe są jednak bardziej optymistyczne i wskazują, że kawa nie ma tak negatywnego wpływu na zdrowie, a nawet może mieć działanie korzystne. Pomimo niejednoznacznych nieraz wyników badań, wiele z nich dowodzi braku wpływu regularnego picia kawy na ciśnienie tętnicze krwi, ryzyko nowotworów, a w przypadku cukrzycy typu 2 i chorób neurodegeneracyjnych nie wyklucza się jej działania ochronnego. Najbardziej zalecane jest picie umiarkowanej ilości kawy, parzonej przy użyciu filtrów (3–4 filiżanki w ciągu dnia). Składnikami, które mogą odpowiadać za korzystne działanie kawy w organizmie są głównie polifenole, posiadające silne właściwości antyoksydacyjne.

SŁOWA KLUCZOWE: kawa, choroby serca, nowotwory, cukrzyca, choroby neurodegeneracyjne

ABSTRACT

The impact of drinking coffee on health is still relevant in medicine. Patients, as well as some doctors noticed coffee as the product which can cause or increase a risk a lot of health complaints. However contemporary scientific researches are more optimistic and revealed that coffee doesn't have such negative impact on health, and what's more can has beneficial action. In spite of some differences in findings many of them demonstrated a lack of relationship between coffee and blood pressure, cancers, and in case of type 2 diabetes and neurodegenerative diseases even a protective action is possible. Drinking moderate amount of coffee, brewed using filters (3–4 cups a day) is preferred. Polyphenols are the main of bioactive components of coffee which act as antioxidants and can explain a positive impact of coffee on health.

KEY WORDS: coffee, cardiovascular diseases, cancers, diabetes mellitus, neurodegenerative diseases

Wiad Lek 2017, 71, 4, 850-854

WSTĘP

W 2016 r. po raz pierwszy w graficznej piramidzie zaleceń żywieniowych Instytutu Żywności i Żywienia pojawiła się filiżanka z kawą. Oznacza to, że dotychczasowe poglądy i postrzeganie kawy jedynie jako używki ulegają zdecydowanej zmianie. Podobne jest stanowisko amerykańskie i ekspertów innych krajów zachodnich, w świetle których umiarkowane picie kawy może stać się elementem prozdrowotnej diety [1–3]. Po długich latach panowania opinii, że picie kawy nasila ryzyko wielu chorób ostatnie dziesięciolecie dostarczyło wielu odmiennych danych naukowych. Aktualne badania nie tylko nie potwierdzają wcześniejszych obaw, ale wręcz sugerują pozytywny wpływ kawy na zdrowie. W światowym piśmiennictwie naukowym, z roku na rok przybywa optymistycznych publikacji, nawet o takich tytułach, jak: *Kawa redukuje ryzyko zgonu po przebytym zawale serca* [4].

KAWA A CHOROBY SERCA

Jednym z najważniejszych zagadnień, dotyczących wpływu kawy na zdrowie są jej skutki kardiologiczne. Wiele badań epi-

demiologicznych wskazuje, że nawyk picia kawy nie zwiększa ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a nawet może mieć działanie korzystne, chociaż nie ma jeszcze pełnej zgodności, co do optymalnej ilości kawy [5–7]. W świetle meta-analiz badań naukowych umiarkowane picie kawy (3–4 filiżanki dziennie) może zmniejszyć ryzyko chorób serca o 11–13%, ale efekt ten nie występuje przy dużym spożyciu kawy [8,9]. Z kolei opublikowane w 2016 r. długoterminowe badanie duńskie wykazało, że wraz ze wzrostem ilości kawy w diecie maleje ryzyko migotania przedsionków, osiągając spadek o 21% przy 6–7 porcjach kawy dziennie [10]. Badanie greckie natomiast kończy się wnioskiem, że ochronny wpływ kawy na ryzyko wystąpienia pierwszych incydentów sercowo-naczyniowych ma miejsce tylko przy niewielkim spożyciu kawy (1–2 filiżanki dziennie) [11].

Ważnym i od lat dyskutowanym zagadnieniem jest wpływ kawy na ciśnienie tętnicze krwi, chociaż lekarze intuicyjnie odradzają pacjentom picie kawy [12]. Jednym z podstawowych składników kawy jest alkaloid – kofeina i to ona właśnie odpowiedzialna jest za wzrost ciśnienia krwi. Jej dawka 200–300 mg może powodować wzrost

ciśnienia skurczowego o 8–14 mmHg i rozkurczowego o 5–13 mmHg, już w ciągu pierwszej godziny od spożycia i efekt ten utrzymuje się przez 3 godziny. Jednakże na skutek regularnego zażywania kofeiny przez dwa tygodnie jej wpływ na ciśnienie krwi słabnie, prawdopodobnie na skutek rozwoju tolerancji organizmu [13]. To samo dotyczy kawy, która powoduje istotny wzrost ciśnienia u osób sporadycznie pijących, ale nie u osób zwyczajowo pijących kawę, co potwierdzają liczne metaanalizy badań [9, 13, 14].

Wszyscy eksperci podkreślają jednak ograniczenia metodyczne badań, predyspozycje genetyczne oraz wpływ innych czynników środowiskowych. Przede wszystkim chodzi tu o palenie tytoniu, które zwiększa ryzyko nadciśnienia oraz przyspiesza rozpad kofeiny w organizmie, co utrudnia postawienie jednoznacznych wniosków. Z tego powodu Europejskie Towarzystwo ds. Nadciśnienia oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne stwierdzają, że aktualny stan wiedzy nie pozwala na wydanie wiążących zaleceń, co do unikania bądź też propagowania picia kawy przez osoby z nadciśnieniem tętniczym [15]. W Stanach Zjednoczonych z kolei dotychczasowe restrykcje dotyczące eliminacji kawy zostały wykreślone z aktualnych zaleceń postępowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [16].

Wpływ kawy na układ krążenia może mieć też silny związek ze sposobem przygotowania naparu, który decyduje zarówno o zawartości korzystnych, jak i potencjalnie negatywnych składników. Kawa parzona bez użycia filtrów zawiera dużą ilość diterpenów (związków lipidowych kawy), które podnoszą stężenie cholesterolu i homocysteiny we krwi, zaś kawa filtrowana niemal całkowicie pozbawiona jest tych związków [14]. Eksperci podkreślają zatem, że pacjenci z zaburzeniami lipidowymi powinni wybierać kawę filtrowaną, a unikać picia kawy niefiltrowanej [5, 14].

RYZIKO CUKRZYCY

Jednym z najbardziej korzystnych skutków picia kawy, jakie ujawnia współczesna nauka jest mniejsze ryzyko cukrzycy typu 2. W 2002 r. opublikowano wyniki pierwszego badania przeprowadzonego w populacji holenderskiej na grupie ponad 17 000 osób, które wykazało, że regularne spożywanie kawy zmniejsza ryzyko tej choroby. Stwierdzono, że osoby regularnie pijące kilka porcji kawy dziennie rzadziej chorują na cukrzycę, a jej korzystny wpływ wzrasta wraz z ilością spożywanej kawy [17]. Badanie to dało podstawę do intensywnego rozwoju prac naukowych w tym zakresie, prowadzonych na ogół w krajach o dużym spożyciu kawy: Stany Zjednoczone, Szwecja, Holandia, Finlandia. Prawie wszystkie z nich potwierdzają, że kawa redukuje ryzyko rozwoju tej choroby, a minimalną ilość, przy której obserwuje się jej prewencyjny wpływ są 3 porcje dziennie. W badaniu prowadzonym w Holandii oraz w badaniu japońskim wykazano, że picie, co najmniej 3 filiżanek kawy w ciągu dnia zmniejsza ryzyko cukrzycy typu 2 o 42% [18, 19]. Korzystny wpływ picia kawy stwierdzono także u osób ze zdiagnozowaną cukrzycą. Polegał on na hamowaniu postępu choroby [20].

Metaanalizy danych naukowych zgodnie podkreślają, że w świetle współczesnych badań picie kawy zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy. Zauważalna jest nawet zależność liniowa, sugerująca nasilenie korzystnego związku przy wzroście spożycia kawy [21, 22].

NOWOTWORY

Według danych Światowej Fundacji ds. Badań nad Rakiem ponad 1/3 pracowników służby zdrowia uważa, że picie kawy ma działanie kancerogenne [23]. Związek pomiędzy kawą a ryzykiem rozwoju nowotworów nie jest do dzisiaj dobrze wyjaśniony, ale współczesne dane wydają się być dużo bardziej optymistyczne. W świetle aktualnego stanu wiedzy obecność kawy w diecie nie zwiększa ryzyka większości nowotworów, a w przypadku niektórych nie wyklucza się jej działania ochronnego [24]. Szczególnie dobre wnioski płyną z badań dotyczących nowotworów wątroby, co potwierdzają 2 publikowane ostatnio meta-analizy danych naukowych. Jedna z nich kończy się wnioskiem, że osoby pijące dużo kawy dwukrotnie rzadziej chorują na nowotwory wątroby [25]. Druga wskazuje, że w przypadku dużego spożycia kawy ryzyko tej choroby jest mniejsze o 35% [26]. Według niektórych ekspertów picie kawy powinno być zalecane także pacjentom z już istniejącymi chorobami wątroby.

Optymistyczne dane dotyczą także nowotworów jelita grubego. W tym przypadku już w 1991 r. Grupa Robocza Międzynarodowej Agencji ds. Badań nad Rakiem sygnalizowała, że są w piśmiennictwie podstawy pozwalające twierdzić, że picie kawy może ograniczać ryzyko rozwoju tych nowotworów. Sugestie te zostały później potwierdzone przez wiele kolejnych badań naukowych, zgodnie z którymi picie, co najmniej 4 filiżanek kawy dziennie może redukować ryzyko rozwoju nowotworów o 15–20% [27]. Na tym etapie znamienne są natomiast wyniki badań dotyczące nowotworów pęcherza moczowego i płuc, w etiologii których nie wyklucza się niekorzystnego wpływu kawy [28, 29].

CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

Wobec prognoz demograficznych starzenia się społeczeństwa, a co za tym idzie zwiększonej zachorowalności na choroby neurodegeneracyjne obiecująco zapowiadają się dane o mniejszej częstości występowania tych chorób wśród osób regularnie pijących kawę. Warto podkreślić, że podczas Kongresu *Nutritional Prevention of Cognitive Decline*, który odbył się w Stanach Zjednoczonych w 2012 r. kawa, obok herbaty, witamin z grupy B i kwasów tłuszczowych Omega-3, została wymieniona, jako korzystny składnik diety, mogący hamować rozwój demencji i chorób zwyrodnieniowych mózgu.

W badaniu van Gelder i wsp. najbardziej korzystny efekt (4-krotnie mniejsze ryzyko demencji) stwierdzono wśród osób o umiarkowanym picu kawy (3 filiżanki dziennie), a najmniejszy u osób pijących zarówno mało, jak i dużo kawy [30]. Korzystny wpływ picia 3 filiżanek kawy dziennie

potwierdza także badanie Ritchie i wsp., w którym u kobiet w wieku > 65 lat spożywających zazwyczaj taką ilość kawy rzadziej stwierdzano pogorszenie funkcji mowy i pamięci, w porównaniu do kobiet nie pijących kawy lub pijących niewielkie ilości [31]. Jednakże do ostrożności w formułowaniu wniosku, że kawa zmniejsza ryzyko demencji skłaniają dwa długoterminowe badania z Finlandii, które dały sprzeczne wyniki. W jednym z nich, trwającym 21 lat wykazano, że picie w wieku średnim 3–5 porcji kawy dziennie skutkuje o 65% mniejszym ryzykiem demencji w wieku starszym [32]. W drugim badaniu, trwającym 28 lat nie stwierdzono jednak żadnej korelacji pomiędzy piciem kawy w wieku średnim, a wystąpieniem demencji w wieku podeszłym [33].

Duża liczba badań dotyczy także wpływu picia kawy na ryzyko rozwoju choroby Alzheimera i Parkinsona. Metaanalizy danych naukowych, podsumowujące wiedzę w tym zakresie, wskazują, że picie umiarkowanej ilości kawy zmniejsza ryzyko tych chorób, ale należy mieć na uwadze możliwy wpływ innych czynników nieuchwyconych w badaniach [34, 35].

OSTEOPOROZA

Wpływ picia kawy na ryzyko osteoporozy związany jest z negatywnym oddziaływaniem kofeiny na gospodarkę wapniem w organizmie. W piśmiennictwie występuje jednak zgodność poglądów, że wpływ kawy na gęstość kości nierozzerwalnie wiąże się z wielkością spożycia wapnia w diecie. U osób, które spożywają codziennie zalecaną ilość wapnia umiarkowane picie kawy nie ma związku z pogorszeniem masy kostnej, a co za tym idzie przyspieszonym rozwojem osteoporozy [36–38].

SKŁADNIKI KAWY I ICH ZWIĄZEK ZE ZDROWIEM

Wyjaśnienie stwierdzonego w wielu badaniach pozytywnego wpływu picia kawy na zdrowie jest trudne i do dzisiaj żadna z hipotez nie jest ani potwierdzona, ani wykluczona. Pod uwagę bierze się jednak główne składniki kawy, jakimi są kofeina i polifenole.

Kofeina jest składnikiem psychoaktywnym, a jej oddziaływanie na organizm jest silnie uzależnione od spożytej dawki, co tłumaczy trwającą dyskusję, czy ma ona pozytywny, czy negatywny wpływ. Substancja ta przenika barierę krew-mózg, przechodzi przez łożysko do płodu i płynu owodniowego, do mleka kobiecego, jej obecność stwierdza się także w spermie. Zawartość kofeiny w naparze kawy może się znacznie różnić i wynosić od 28 do 322 mg/filizankę [38].

Mechanizm, poprzez który kofeina oddziałuje na organizm polega przede wszystkim na blokowaniu receptorów adenozyliny, co przejawia się zwiększeniem wydzielania katecholamin: adrenaliny, dopaminy, serotoniny. Skutkiem tego jest pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, przyspieszenie pracy serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych [39]. Ważnym działaniem kofeiny

jest stymulacja układu oddechowego, stąd kofeina jest częstym składnikiem leków rozszerzających oskrzela.

Część badań wskazuje, że umiarkowane spożycie kofeiny (100–300 mg dziennie) korzystnie wpływa na wydolność umysłową i fizyczną, sprawność myślenia, koncentrację, a ponadto zmniejsza zmęczenie i senność. Nadmierne spożycie kofeiny (powyżej 500–600 mg dziennie) może powodować objawy niepożądane, w tym zbytnią pobudliwość, bezsenność, problemy żołądkowe, arytmie. W świetle Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Zaburzeń Stanu Zdrowia WHO (ICD-10) objawy wywołane spożyciem dużych ilości kofeiny uwzględnione są w dziale zaburzeń umysłowych i zaburzeń zachowania, powodowanych przez substancje stymulujące. Przyjmuje się, że bezpieczne spożycie kofeiny przez zdrowe osoby dorosłe nie powinno przekraczać 400 mg dziennie [38].

Kolejnym aktywnym składnikiem kawy są polifenole (głównie kwas chlorogenowy), które w głównej mierze mogą odpowiadać za dobroczynne działanie kawy. Dobrze udokumentowane są ich właściwości antyoksydacyjne, w tym hamowanie utleniania cholesterolu LDL, co osłabia niekorzystne skutki działania wolnych rodników tlenowych. Szacuje się, że kawa może być dobrym źródłem antyoksydantów i dostarczać w populacji europejskiej nawet 60% ich dziennej puli w diecie [13]. Mocne napary kawy mają większą zawartość polifenoli, ale też jednocześnie więcej kofeiny, co może wzmacniać jej działanie pobudzające [21].

Wpływ picia kawy na zdrowie może zależeć także od innych czynników stylu życia oraz od uwarunkowań genetycznych. Duże spożycie kawy jest często związane z nawykiem palenia tytoniu i gorszą jakością diety [40]. Rozważając wpływ picia kawy na zdrowie, należy także uwzględnić sposób jej przygotowania, w tym dodatek tak popularnych składników, jak cukier czy śmietanka. Podnoszą one kaloryczność naparu i pulę niekorzystnych składników w diecie i poprzez to mogą niwelować korzystne działanie innych składników kawy. Warto mieć także świadomość, że badania dotyczące związków pomiędzy piciem kawy a zdrowiem pochodzą głównie z krajów zachodnich, gdzie pije się dużo kawy parzonej przy użyciu filtrów. W Polsce wciąż popularna jest kawa zaparzana bezpośrednio w filizance i brak jest krajowych danych na temat jej wpływu na zdrowie. Niemniej jednak, optymistyczne wyniki badań płyną z wielu rejonów świata (Ameryki, Japonii, Europy), co wspiera hipotezę o jej właściwościach prozdrowotnych.

PODSUMOWANIE

W świetle aktualnego stanu wiedzy wpływ picia kawy na zdrowie jest zaskakująco korzystny. Większość danych wskazuje, że umiarkowane jej spożycie nie stanowi zagrożenia dla zdrowia, a niektóre dowodzą nawet jej działania prozdrowotnego. Zatem nie ma uzasadnienia, aby wciąż postrzegać kawę, jako napój kontrowersyjny w diecie i odradzać ją tym, którym porcja kawy dostarcza dużo przyjemności.

PIŚMIENNICTWO

- Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>.
- Kromhout D, Spaaij CJ, de Goede J, Weggemans RM. The 2015 Dutch food-based dietary guidelines. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 869-878.
- Jacobs DR, Tapsell LC. What an anticardiovascular diet should be in 2015. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:270-275.
- Brown OI, Allgar V, Wong KY. Coffee reduces the risk of death after acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2016;27:566-572.
- Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Mukamal KJ, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and mortality in women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2011;94:218-224.
- Wierzejska R. Coffee consumption and cardiovascular diseases – has the time come to change dietary advice? A mini review. *Pol J Food Nutr Sci* 2016;66:5-10.
- Dworzański W, Burdan F, Szumiło M, Jaskólska A, Anińska E. Coffee and caffeine – enemies or allies of a cardiologist? *Kardiologia* 2011;69:173-176.
- Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;129:643-659.
- Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5:401-405.
- Mostofsky E, Johansen MB, Lundbye-Christensen S, Tjønneland A, Mittleman MA, Overvad K. Risk of atrial fibrillation associated with coffee intake: Findings from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:922-30.
- Kouli GM, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Mellor DD, Chrysoshoou C, Zana A, Tsigos C, Tousoulis D, Stefanadis C, Pitsavos C. J-shaped relationship between habitual coffee consumption and 10-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence: the ATTICA study. *Eur J Nutr* 2017; doi: 10.1007/s00394-017-1455-6.
- Chrysant SG. The impact of coffee consumption on blood pressure, cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15:151-156.
- Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1113-1126.
- O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1043-1451.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee D, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen S, Laurent S, Manolis A, Nilsson P, Ruilope L, Schmieder R, Sirnes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society and of the Hypertension and European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2013;31:1281-1357.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
- Van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;360:1477-1478.
- Van Dieren S, Uiterwaal CS, Van der Schouw YT, van der A DL, Boer JM, Spijkerman A, Grobbee DE, Beulens JW. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2561-2569.
- Iso H, Date Ch, Wakai K. The Relationship between Green Tea and Total Caffeine Intake and Risk for Self-Reported Type 2 Diabetes among Japanese Adults. *Ann Intern Med* 2006;144:554-562.
- Lee JH, Oh MK, Lim JT, Kim HG, Lee WJ. Effect of Coffee Consumption on the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus among Prediabetic Individuals. *Korean J Fam Med* 2016;37:7-13.
- van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes. A systematic review. *JAMA* 2005;294:97-104.
- Santos RM, Lima DR. Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: a mini-review. *Eur J Nutr* 2016;55:1345-1358.
- World Cancer Research Fund, Health professionals "less aware than public" on myth that coffee increases risk of cancer. 2009, http://www.wcrf.org/cancer_research/cup/key_findings/endometrial_cancer.php
- Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011;1:96.
- Sang LX, Chang B, Li XH, Jiang M. Consumption of coffee associated with reduced risk of liver cancer: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2013;13:34-43.
- Bai K, Cai Q, Jiang Y, Lv L. Coffee consumption and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eleven epidemiological studies. *Oncotargets Ther* 2016;19:4369-4375.
- Tian C, Wang W, Hong Z, Zhang X. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a dose-response analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 2013;24:1265-1268.
- Wu W, Tong Y, Zhao Q, Guangxia Yu, Xiaoyun Wei, Qing Lu. Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2015;5:9051-9068.
- Xie Y, Qin J, Nan G, Huang S, Wang Z, Su Y. Coffee consumption and the risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:199-206.
- van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:226-232.
- Ritchie K, Carrière I, de Mendonca A, Portet F, Dartigues JF, Rouaud O, Barberger-Gateau P, Ancelin ML. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (The Three City Study). *Neurology* 2007;69:536-545.
- Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 2009;16:85-91.
- Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, Riihala I, Rinne JO, Silventoinen K. Coffee drinking in middle age is not associated with cognitive performance in old age. *Am J Clin Nutr* 2009;90:640-646.
- Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Zhao QF, Li JQ, Wang J, Yu JT. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1299-1306.
- Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010;20(suppl):221-238.
- Choi EJ, Kim KH, Koh YJ, Lee JS, Lee DR, Park SM. Coffee consumption and bone mineral density in Korean premenopausal women. *Korean J Fam Med* 2014;35:8-11.
- Demirbag D, Ozdemir F, Ture M. Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density. *Rheumatol Int* 2006;26:530-535.

38. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. Food additives and contaminants 2003;20:1-30.
39. Satal S. Is caffeine addictive? A Review of the literature, Am J Drug and Alcohol Abuse 2006;32:493-502.
40. Floegel A, Pischon T, Bergmann MM, Teucher B, Kaaks R, Boeing H. Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition (EPIC) – Germany. Am J Clin Nutr 2012;95:901-908.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Regina Wierzejska

Instytut Żywności i Żywienia
ul. Powsińska 61/63, 02-903 Warszawa
tel.: 22 5509747
e-mail: rwierzejska@izz.waw.pl

Nadesłano: 28.06.2017

Zaakceptowano: 28.08.2017

WSPÓŁCZESNE SPOJRZENIE NA UWARUNKOWANIA ROZWOJU I DIAGNOSTYKĘ TWARDZINY UKŁADOWEJ

MODERN PERSPECTIVE ON THE DEVELOPMENT CONDITIONS AND DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Ewa Wielosz

KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Twardzina układowa (TU) jest wielonarządową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się dużą heterogennością. Różnorodność ta wynika ze złożonej etiopatogenezy choroby będącej kombinacją zarówno zmian naczyniowych, zapalnych, jak i procesu włóknienia, które prowadzą do uszkodzenia narządów wewnętrznych. Patogeneza choroby nadal nie jest do końca jasna. Dużą rolę przypisuje się czynnikom genetycznym, epigenetycznym i środowiskowym. Nadal poszukuje się nowych komórek i mediatorów, które są uwikłane w złożony rozwój choroby. Nakładanie się zmian naczyniowych, autoimmunizacyjno-zapalnych i włóknienia powoduje, iż choroba ma wielokierunkowy i nieprzewidywalny przebieg. W jednej grupie dominują zmiany naczyniowe, w innych przypadkach postępujące włóknienie. Ponadto choroba charakteryzuje się znacząco zmiennością osobniczą, mimo znajomości czynników złych rokowniczo nie zawsze do końca możemy przewidzieć jej przebieg. Złożoność procesów powoduje, iż TU jest chorobą trudną zarówno do rozpoznania, jak i oceny jej aktywności. Rozpoznanie szczególnie nie jest łatwe we wczesnym stadium choroby. Na przestrzeni lat były opracowywane kolejne kryteria klasyfikacyjne choroby, o zwiększonej czułości i specyficzności. Ostatnie kryteria klasyfikacyjne TU pod auspicjami Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem i Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (EULAR/ACR – European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) z 2013 r. zwiększyły rozpoznawalność wczesnych postaci TU, a w szczególności twardziny ograniczonej. Niestety, nadal jest grupa pacjentów, która nie spełnia tych kryteriów, a rozwija chorobę. W związku z tym nadal poszukuje się nowych metod diagnostycznych, które mogłyby zwiększyć rozpoznawalność choroby.

SŁOWA KLUCZOWE: twardzina układowa, patogeneza, kryteria klasyfikacyjne, diagnostyka

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem disorder of the connective tissue characterized by a great deal of heterogeneity. This variability is a result of a combination of vascular damage inflammation and fibrosis leading to internal organ complications. The pathogenesis of disorder is still unknown. A large part is given to genetic, epigenetic and environmental factors. There is ongoing research into the new cells and mediators involved in the complicated development of disease. The overlap of vascular, autoimmune/inflammatory alternations and fibrosis causes the multidirectional and unpredictable course of disease. Vascular complications may dominate in one group, whereas fibrosis in others. In addition, the disorder is characterized by individual variability; therefore although certain prognostic markers do exist, the course of disorder in largely unpredictable. This complexity of SSc, makes it difficult in terms of diagnosis and activity assessment, especially in early stages. Over a number of years, further classification criteria, which were more sensitive and more specific, were developed. The 2013 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology – EULAR/ACR classification criteria for SSc, were revised to include diagnosis in early stages and particularly in limited SSc. Unfortunately, there still exist certain groups of population which do not fulfil these criteria but develop the disorder; therefore, the search for new diagnostic methods which could elevate SSc diagnosis continues.

KEY WORDS: systemic sclerosis, pathogenesis, classification criteria, diagnosis

Wiad Lek 2017, 71, 4, 855-859

WSTĘP

Twardzina układowa (TU) jest wielonarządową chorobą, należącą do układowych chorób tkanki łącznej, charakteryzującą się zaburzeniem morfologii i funkcji drobnych naczyń krwionośnych, aktywacją układu immunologicznego oraz postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych. Etiopatogeneza choroby nie jest dokładnie poznana. Istotną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym, epigenetycznym i środowiskowym. Hipermetylacja i hipometylacja DNA genów regulatorowych wskazuje na możliwość modyfikacji epigenetycznych procesów włóknienia w przebiegu twardziny układowej. Z drugiej strony, wadliwa demetylacja

histonów i zmiany w ekspresji mikro-RNA regulatorowego mogą odgrywać istotną rolę w aktywacji oraz proliferacji fibroblastów. Inne badania sugerują, iż mechanizmy epigenetyczne wpływają na zwiększoną podatność komórek śródbłonna na procesy apoptozy i przyczyniają się do rozwoju waskulopatii w przebiegu twardziny układowej.

MECHANIZMY PATOGENETYCZNE W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

W przebiegu TU najwcześniej dochodzi do zmian w morfologii drobnych naczyń krwionośnych, określanymi jako

mikroangiopatia. Mikroangiopatia związana jest z uszkodzeniem komórek śródbłonna i błony podstawnej naczyń krwionośnych. Aktywowane komórki śródbłonna uwalniają w nadmiarze czynniki naczyniowo-skurczowe, takie jak endotelina -1 (ET-1) czy śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu – *vascular endothelial growth factor* (VEGF), natomiast dochodzi do niedoboru czynników naczyniowo-rozszerzających, jak prostacykliny [1]. Uszkodzone komórki śródbłonna naczyniowego uwalniają również szereg innych substancji aktywnych biologicznie, m.in.: cytokiny prozapalne – interleukina - IL-1, IL-6, czynniki wzrost, takie jak: płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF – *platelet-derived growth factor*), transformujący czynnik wzrostu (TGF- β – *beta-transforming growth factor-beta*), czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF – *connective tissue growth factor*) oraz czynniki chemotaktyczne dla monocytów, makrofagów, komórek tucznych, limfocytów T i B i innych komórek aktywnych biologicznie, które gromadzą się w przestrzeni naczyniowej i okołonaczyniowej, prowadzą do przewlekłego procesu zapalnego. W skład nacieku zapalnego w obrębie naczyń krwionośnych wchodzi głównie limfocyty T pomocnicze (Th), w mniejszym stopniu T cytotoksyczne (Tc) czy komórki NK [2]. Monocyty, neutrofile, makrofagi, mastocyty i komórki plazmatyczne gromadzące się w przestrzeni okołonaczyniowej oddziałują na komórki śródbłonna poprzez cząsteczki adhezyjne, które są syntetyzowane bezpośrednio przez aktywowane komórki endotelium [3].

Wykazano, iż w przebiegu TU dochodzi do ekspresji cząsteczek adhezji międzykomórkowej i komórkowej (ICAM-1 – *intercellular adhesion molecule 1* i VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule 1*), selektyny E, selektyny P, integryn $\alpha 2 \beta 1$ na komórkach śródbłonna i fibroblastach oraz ekspresji cząsteczek adhezyjnych LFA-1 na limfocytach i MAC-1 na leukocytach [4]. Tak więc molekuly adhezyjne są mediatorami interakcji komórek śródbłonna z leukocytami i fibroblastami, co potęguje uszkodzenie ściany naczynia z proliferacją i włóknieniem warstwy środkowej naczynia [5]. W procesach zaburzeń naczyniowych w przebiegu TU należy również wspomnieć o roli płytek krwi, które w odpowiedzi na substancje zapalne, ulegają aktywacji ze zwiększeniem uwalniania substancji uszkadzających naczynia, takich jak: tromboksan, PDGF, serotoninina, fibrynogen, trombospondyna, β -tromboglobulina, czynnik von Willebranda, TGF- α i TGF- β , IL-1 β i IL-8 oraz P-selektyna. Uwalniane w nadmiarze czynniki wzrostu, takie jak PDGF czy TGF- β , działają silnie proliferacyjnie, aktywując fibroblasty do syntezy składników macierzy pozakomórkowej. Skurcz naczyń i proliferacja uszkodzonych komórek śródbłonna doprowadzają do postępującego włóknienia błony wewnętrznej i środkowej naczynia, oraz włóknienia okołonaczyniowego czego następstwem jest zwężenie, a nawet zamknięcie światła naczynia (waskulopatia obliteracyjna), powodujące niedokrwienie tkanek [6, 7]. Z drugiej strony konsekwencją aktywacji układu immunologicznego jest nieswoisty proces zapalny w obrębie naczyń, immunizacja z produkcją autoprzeciwciał, aktywacją limfocytów oraz cytokin prozapalnych i czyn-

ników wzrostu działających profibrotycznie. Czynniki profibrotyczne nasilają proliferację fibroblastów. Niekontrolowana aktywacja fibroblastów prowadzi do odkładania się kolagenu i substancji podstawowej zewnątrzkomórkowej w tkankach, następstwem czego jest postępujące włóknienie skóry i narządów wewnętrznych [1].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na rolę adipokiny uwalnianych przez komórki tłuszczowe w procesie stymulacji układu immunologicznego. Wykazano, iż chorzy na TU mają obniżone stężenie adiponektyny w porównaniu do populacji zdrowej, a komórki tłuszczowe są zastępowane przez włókna kolagenowe. Badania te wymagają potwierdzenia, jednak w przyszłości mogą pomóc w stworzeniu nowych terapii TU [8, 9].

DIAGNOSTYKA TWARDZINY UKŁADOWEJ

Nakładanie się zmian naczyniowych, autoimmunizacyjno-zapalnych i włóknienia powoduje, iż choroba ma wielokierunkowy i nieprzewidywalny przebieg. W jednej grupie dominują zmiany naczyniowe, w innych przypadkach postępujące włóknienie. Złożoność procesów powoduje, iż TU jest chorobą trudną zarówno do rozpoznania, jak i oceny jej aktywności. U jednego pacjenta mogą występować zarówno zmiany aktywne, jak i nieaktywne. Rozpoznanie szczególnie nie jest łatwe we wczesnym okresie choroby. Na przestrzeni lat były opracowywane kolejne kryteria klasyfikacyjne choroby, o zwiększonej czułości i specyficzności.

Pierwsze kryteria klasyfikacyjne z 1980 r. Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ARA – *American Rheumatism Association*) pozwalały rozpoznać chorobę w zaawansowanych przypadkach, wówczas kiedy nastąpiły już zmiany narządowe [10]. LeRoy i Medsger w 2001 r. zaproponowali uznanie objawu Raynauda i kapilaroskopii w kryteriach klasyfikacyjnych ograniczonej postaci TU [11]. W 2013 roku zostały opublikowane nowe kryteria klasyfikacyjne TU pod auspicjami Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem i Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (EULAR/ACR) (Tab. I) [12]. Kryteria te obejmują wczesne objawy TU jak objaw Raynauda, występujący u 99% chorych. Objaw ten często na wiele lat wyprzedza zmiany skórne czy narządowe [13]. Poza objawem Raynauda, innym charakterystycznym wczesnym objawem TU jest poduszeczkowaty obrzęk palców [14]. Oba objawy są szczególnie przydatne w diagnostyce bardzo wczesnych postaci i powinny skłaniać do wykonywania dalszych badań [15].

Jednym z badań, które jest szczególnie przydatne w diagnostyce wczesnych przypadków TU jest badanie kapilaroskopowe naczyń wału paznokciowego. [16]. W przebiegu TU w kapilaroskopii są obecne charakterystyczne zaburzenia w mikrokrażeniu określane jako mikroangiopata typowa dla TU. Poza kapilaroskopią naczyń wału paznokciowego, kolejnym badaniem, które powinno być wykonane we wczesnej diagnostyce TU jest oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych markerowych dla TU: przeciwciała: przeciwcetromerowe (ACA – *anti-centromere antibodies*), przeciw topoizomerazie I (anti-Scl-70) oraz przeciw RNA polimerazie III [17].

Tabela I. 2013 Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej (EULAR/ACR) [12].

Kryteria	Podkryteria	Punktacja
Pogrubienie skóry palców oraz obszarów proksymalnie do stawów śródręczno-paliczkowych:		9
– pogrubienie skóry palców	Poduszczkowaty obrzęk palców	2
	cały palec, dystalnie do stawów śródręczno-paliczkowych	4
– uszkodzenia opuszek palców	Owrzodzenia opuszek palców	2
	blizny naparstkowate	3
– teleangiektazje		2
– zmiany w kapilaroskopii		2
– TNP lub CHŚP		2
– objaw Raynauda		3
Autoprzeciwciała (anty-centromerowe, anty-Scl-70 lub anty-RNA polimerazy III)		3

TU można rozpoznać, jeżeli całkowita punktacja wynosi 9 lub więcej

Zarówno objaw Raynauda przechodzący w poduszczkowaty obrzęk palców, zmiany kapilaroskopowe, jak i przeciwciała markerowe dla TU zostały uwzględnione w kryteriach klasyfikacyjnych TU z 2013 r. Koenig i wsp. w opublikowanym w 2008 r. badaniu wykazali, że obecność swoistych autoprzeciwciał dla TU i/lub typowej mikroangiopatii twardzinowej u chorych z objawem Raynauda wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem rozwoju TU [18]. W związku z tym objaw Raynauda, zmiany kapilaroskopowe w naczyniach wału paznokciowego typowe dla mikroangiopatii twardzinowej oraz obecność przeciwciał markerowych dla TU należą do bardzo wczesnych objawów tej choroby [19]. Kryteria klasyfikacyjne TU obejmują również inne aktywne zmiany naczyniowe jak teleangiektazje, owrzodzenia opuszek palców z wytworzeniem naparstkowatych blizn czy obecność tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). Zhang i wsp. wykazali, iż objaw Raynauda, owrzodzenia opuszek palców i blizny na opuszkach palców istotnie częściej stwierdza się u chorych na TU z obecnością teleangiektazji [20]. Bruni w wsp. wykazali, iż owrzodzenia opuszek palców korelują z zajęciem narządów wewnętrznych w przebiegu twardziny układowej, zwłaszcza z zajęciem przewodu pokarmowego, stawów i obecnością TNP [21].

W związku z tym, iż poważne powikłania narządowe, jak TNP czy choroba śródmiąższowa płuc (CHŚP) mogą występować we wczesnym okresie choroby, bardzo istotnym jest wyodrębnienie objawów i wykonywanie badań, które zwiększają wczesną diagnostykę TU [22].

W 2011 roku Grupa działająca przy Europejskiej Lidze Antyreumatycznej do Badań Klinicznych i Naukowych w Twardzinie Układowej (EUSTAR - *The European Scleroderma Trials and Research Group*) opracowała projekt bardzo wczesnej diagnostyki TU (VEDOSS- *Very early diagnosis of Systemic Sclerosis*), w którym zmiany takie jak: objaw Raynauda, poduszczkowaty obrzęk palców i obecność przeciwciał przeciwwądrowych określono jako objawy z grupy „czerwonej flagi” [14]. W przypadku występowania objawów „czerwonej flagi”, ze względu na ryzyko podejrzenia bardzo

wczesnej TU, każdy pacjent powinien mieć wykonane badanie kapilaroskopowe naczyń wału paznokciowego i test na obecność przeciwciał markerowych dla TU. Jeżeli jedno z wykonanych badań jest pozytywne – cechy mikrongiopatii twardzinowej w badaniu kapilaroskopowym lub stwierdzenie markerowych przeciwciał – należy rozpocząć diagnostykę zmian narządowych: wykonać badania czynnościowe płuc, tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (TKWR), badanie echokardiograficzne serca czy skopię przełyku [23, 24]. Wykazano, iż już we wczesnym okresie TU, może dochodzić do zajęcia narządów wewnętrznych.

PODZIAŁ TWARDZINY UKŁADOWEJ

Chorzy na TU wykazują dużego stopnia różnorodność co do rozległości zajętej skóry, zajęcia narządów wewnętrznych, szybkości postępowania choroby, a co za tym idzie, co do rokowania. LeRoy i wsp. wyodrębnili 2 postaci TU [25]: postać uogólnioną TU, bardziej progresywną o gorszym rokowaniu oraz postać ograniczoną TU o lepszym rokowaniu. Poza zasięgiem zmian skórnych, jest wiele innych różnic pomiędzy tymi postaciami, jak stopień zajęcia narządów wewnętrznych, okres od pojawienia się objawu Raynauda do wystąpienia zmian skórnych czy narządowych, profil serologiczny, zmiany kapilaroskopowe. Postaci te nie zawsze są tak ostro odgraniczone od siebie, w niektórych przypadkach, mimo różnic w zasięgu zmian skórnych typowych dla obu postaci, postać ograniczona bywa również progresywna, z ciężkim zajęciem narządów wewnętrznych, gorszym rokowniczo profilem serologicznym, są również przypadki przejścia jednej postaci w drugą. Z drugiej strony jest populacja chorych, u których ograniczona postać choroby poza obrzękiem palców nie postępuje. W przypadku uogólnionej postaci, mimo znajomości czynników złych rokowniczo, przebieg nadal nie jest przewidywalny. Istnieje grupa chorych o bardzo szybkim postępie choroby, prowadzącym do ciężkich, nieodwracalnych zmian narządowych, u innych choroba po 3–5 latach ulega częściowej regresji.

PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

Kryteria klasyfikacyjne opracowane w 2013 r. znacznie zwiększyły rozpoznawalność, zwłaszcza ograniczonej postaci choroby, a także wczesnych przypadków obu postaci TU. Kryteria te charakteryzują się również większą czułością i swoistością w porównaniu z kryteriami ACR z 1980 r. W Kanadyjskiej Grupie przebadano 724 chorych na TU, wśród których nowe kryteria były spełnione u 98,3 % w porównaniu do 88,3% spełniających ACR kryteria klasyfikacyjne z 1980 r. [26].

Nadal istnieje grupa chorych z wczesnymi objawami TU niespełniających kryteriów tej choroby. Przykładowo, pacjenci z obecnością objawu Raynauda, zmianami kapilaroskopowymi o charakterze mikroangiopatii twardzinowej i obecnością markerowych przeciwciał dla TU wg kryteriów klasyfikacyjnych uzyskują punktację 8, która nie jest wystarczająca dla rozpoznania choroby, jednak jest to grupa osób wysokiego ryzyka rozwoju TU. Warto dodać, iż obserwacji wymaga grupa cierpiąca na objaw Raynauda i mikroangiopatię twardzinową w kapilaroskopii (5 pkt) lub z objawem Raynauda i obecnością przeciwciał markerowych dla TU (6 pkt) [27, 28].

Istnieją, również inne problemy, które nadal nie są rozwiązane. Jednym z nich jest brak kryteriów diagnostycznych twardziny układowej. Innym, iż takie objawy jak zwapnienia, TPN czy zajęcie przewodu pokarmowego nie są ujęte w kryteriach klasyfikacyjnych. Objawy te są znaczące klinicznie, aczkolwiek według autorów obecnych kryteriów nie zwiększają istotnie czułości i swoistości [29].

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę, iż zajęcie narządów wewnętrznych może występować we wczesnych okresach TU, pogłębianie wiedzy na temat etiopatogenezy oraz wczesna diagnostyka choroby ma szczególne znaczenie, gdyż otwiera okno możliwości na monitorowanie, leczenie i spowolnienie progresji TU. Odkrywanie nowych mechanizmów epigenetycznych może odgrywać istotną rolę w patogenezie TU, pozwala na dokładniejsze poznanie uwarunkowań wpływających na jej rozwój, jak i w przyszłości może dać nadzieję na leczenie objawów choroby na poziomie molekularnym. Złożona etiopatogeneza TU jest związana z dużą heterogennością choroby, zarówno w zakresie jej przebiegu, jak i stopnia zajęcia narządów wewnętrznych. Czynniki te powodują, iż TU jest chorobą trudną zarówno do rozpoznania, oceny jej aktywności, jak i leczenia. Wykrywanie coraz to nowych ścieżek patogenetycznych, poszukiwanie nowych komórek i mediatorów uwikłanych w proces rozwoju twardziny w przyszłości mogą ułatwić proces diagnostyczny i zależenie nowych metod terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Denton CP. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:3-7.
2. Raja J, Denton CP. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015;37:543-557.
3. Vettori S, Cuomo G, Iudici M et al. Early systemic sclerosis: serum profiling of factors involved in endothelial, T-cell, and fibroblast interplay is marked by elevated interleukin-33 levels. *J Clin Immunol*. 2014; 34:663-668.
4. Michalska-Jakubus M, Kowal-Bielecka O, Smith V, Cutolo M, Krasowska D.. Plasma endothelial microparticles reflect the extent of capillaroscopic alterations and correlate with the severity of skin involvement in systemic sclerosis. *Microvasc Res* 2017;110:24-31.
5. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:132-160.
6. Geyer M, Muller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40:92-103.
7. Cantatore FP, Maruotti N, Corrado A, Ribatti D. Angiogenesis Dysregulation in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Biomed Res Int* 2017;53:45673.
8. Marangoni RG, Masui Y, Fang F et al. Adiponectin is an endogenous anti-fibrotic mediator and therapeutic target. *Sci Rep* 2017;30:4397.
9. Del Papa N, Di Luca G, Sambataro D et al. Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant* 2015;24:2297-2305.
10. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA. Preliminary criteria for classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
11. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-1576.
12. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-1755.
13. Mavarakis E, Patel F, Kronenberg DG et al. *J Autoimmun* 2014; 48-49:60-65.
14. Avouac J, Fransen J, Walker UA et al. EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476-481.
15. Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Guiducci S. Very early versus early disease: the evolving definition of the 'many faces' of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:319-321.
16. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assesment of microvascular damage In systemie sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:155-160.
17. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42.
18. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3902-3912.
19. Johnson SR, Fransen J, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Matucci-Cerinic M. Validation of potential classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2012; 64:358-367.
20. Zhang SZ, Xu D, Li MT et al. Telangiectasia as a potential clinical marker of microvascular lesions in systemic sclerosis patients from EUSTAR data in China. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33 (4 Suppl 91):S106-110
21. Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S et al. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:72-76.
22. Kowal-Bielecka O, Smoleńska Ż. Nadciśnienie płucne w przebiegu twardziny układowej. *Postępy Nauk Med* 2012;2:141-146.
23. Khanna D, Tseng CH, Farmani N et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3078-3085.

24. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S et al.; EUSTAR grupa. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2087-2093
25. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R Jablonska S et al. Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subset and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-205.
26. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M et al. 2013 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for systemic sclerosis outperform the 1980 criteria.: data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 582-587.
27. Valentini G, Marzocchia A, Cuomo G, Iudici M, Vettori S. The concept of early systemic sclerosis following 2013 ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev*. 2014;10:38-44.
28. Johnson SR. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:32
29. Romanowska-Próchnicka K, Walczyk M, Olesińska M. Recognizing systemic sclerosis: comparative analysis of various sets of classification criteria. *Reumatologia*. 2016;54:296-305.

ADRES DO KORESPONDENCJI:**Ewa Wielosz**

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
UM w Lublinie
ul Jaczewskiego 8, 20-607 Lublin,
e-mail: ewa.wielosz@wp.pl,

Nadesłano: 25.08.2017**Zaakceptowano:** 11.09.2017

STOMATOLOGICZNE SPOJRZENIE NA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO I CROHNA. PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

DENTAL PERSPECTIVE ON CROHN'S DISEASE: LITERATURE REVIEW

Beata Głowacka, Małgorzata Radwan-Oczko

ZAKŁAD PATOLOGII JAMY USTNEJ PRZY KATEDRZE PERIODONTOLOGII, UNIWERSYTET MEDYCZNY, WROCŁAW, POLSKA

STRESZCZENIE

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) jest przewlekłym, nieswoistym zapaleniem przewodu pokarmowego, którego przyczyna nie została dotychczas ustalona. Może występować w każdej części przewodu pokarmowego, jednak najczęściej umiejscawia się w końcowym fragmencie jelita krętego i początkowym jelita grubego. Charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem z okresami remisji i zaostrzeń. Wykazuje zróżnicowany obraz kliniczny w zależności od lokalizacji. Nawet u 80% dzieci i 90% dorosłych z ChLC mogą pojawiać się zmiany w jamie ustnej, głównie o charakterze obrzęku z obrazem brukowania błony śluzowej, owrzodzenia, kandydozy, zapalenia kątów ust. Trudność w diagnozowaniu, wynikająca z nieswoistości obrazu klinicznego, utrudnia właściwe rozpoznanie i opóźnia rozpoczęcie leczenia. W pracy przedstawiono etiologię, epidemiologię, objawy towarzyszące i podstawowe możliwości postępowania terapeutycznego u pacjentów z ChLC na podstawie dostępnego piśmiennictwa. Szczególną uwagę poświęcono ustno-twarzowej manifestacji tego schorzenia.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Leśniowskiego-Crohna, zmiany patologiczne błony śluzowej jamy ustnej

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is a chronic, idiopathic inflammatory process of the gastrointestinal tract and its cause remains unknown. It can affect any part of the digestive system, but preferentially involves the terminal part of the small intestine and the beginning of the large intestine. The disease course is usually long-term with episodes of remission and relapses. The clinical presentation of the disease varies and depends on the site of inflammation. Oral lesions can occur in 80% of pediatric and 90% of adult patients with CD. The most frequent are swelling of the oral mucosa with surface cobblestoning, ulcerations, candidiasis, angular cheilitis. The difficulty in diagnosis, resulting from the non-specific clinical manifestation, hamper proper diagnosis and delay the start of treatment. This paper presents etiology, epidemiology, clinical features and basic therapeutic capabilities for CD in the light of the literature. Oral manifestation of this disease was particularly emphasized.

KEY WORDS: Crohn's disease, pathological lesions of oral mucosa

Wiad Lek 2017, 71, 4, 860-863

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) to pełnościenne, przeważnie ziarniniakowe, nieswoiste zapalenie przewodu pokarmowego o charakterze odcinkowym – zdrowe fragmenty jelita występują naprzemiennie z objętymi zmianami zapalnymi. Etiologia tej choroby nie została dotychczas poznana. Składają się na nią najprawdopodobniej czynniki środowiskowe, genetyczne oraz immunologiczne [1, 2]. Z czynników zewnętrznych brane są pod uwagę antygeny i substancje chemiczne zawarte w pożywieniu (zwłaszcza dieta bogata w pokarmy typu *fast food*) [3], drobnoustroje flory jelitowej (*Mycobacterium avium*, *Escherichia coli*, grzyby) oraz peptydoglikany bakteryjne. Wykazano też zbieżność zachorowań na ChLC z otrzymanymi w dzieciństwie szczepieniami oraz przebytymi zachorowaniami na odrę [4, 5]. Mówiąc o udziale czynnika genetycznego w patogenezie choroby, podkreśla się jej rodzinne występowanie w około 5–10% przypadków oraz potwierdzenie istnienia genu NOD2/CARD15 potęgującego podatność na jej wystąpienie. Udział zaburzeń immunologicznych polega m.in. na wzmożonej aktywacji komórek T pomocniczych (Th)

produkujących zwiększone ilości cytokin warunkujących przebieg odpowiedzi immunologicznej. Brak równowagi pomiędzy dominującymi cytokinami prozapalnymi (m.in. IL-1 α , IL-1 β , IL-2, TNF) a przeciwzapalnymi (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13) ma udział w rozwoju przewlekłego nacieku zapalnego złożonego głównie z neutrofilów i makrofagów [1, 4, 6]. Rolę limfocytów Th potwierdzono także w patogenezie powstawania procesu zapalnego w obrębie jamy ustnej [7].-

ChLC jest rozpoznawana coraz częściej. Występuje we wszystkich grupach wiekowych, szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę życia, w równym stopniu u obu płci. Dotyczy przede wszystkim wysoko rozwiniętych krajów Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, gdzie na 100000 mieszkańców odnotowuje się 5–7 przypadków zachorowań rocznie. W Polsce zapadalność na nią wynosi 1/100000 i wykazuje tendencję do wzrostu [8, 9]. Według ostatnich danych z sierpnia 2016 r. zebranych w Krajowym Rejestrze Choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce zarejestrowano 6238 chorych (www.chorobacrohna.pl).

Przebieg ChLC jest przewlekły z naprzemiennie występującymi okresami zaostrzeń i remisji. Często objawy występują stale, wywierając destrukcyjny wpływ na organizm i psychikę chorego oraz znacząco obniżając jakość życia [1].

Obraz kliniczny związany jest z lokalizacją i nasileniem zmian zapalnych. Objawy ogólne to zmęczenie, osłabienie, gorączka, utrata apetytu i masy ciała (wskutek niedostatecznego odżywienia lub zespołu złego wchłaniania). W najczęściej spotykanej postaci (40–50%) z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego (*ileitis terminalis*) początek jest zwykle skryty, przypomina zapalenie wyrostka robaczkowego. Rozwojowi choroby często towarzyszą niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, niecharakterystyczne dolegliwości bólowe (przede wszystkim w prawym podbrzuszu), biegunka. Objawami ChLC w innych częściach przewodu pokarmowego są: w przełyku – dysfagia, odynofagia; w żołądku i dwunastnicy – ból brzucha oraz wymioty; w okolicy odbytu – wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe [1, 2]. Na rozwój choroby u dzieci mogą natomiast wskazywać biegunka, krew w stolcu, bóle brzucha zwłaszcza w okolicy prawego dołu biodrowego, spadek masy ciała, zahamowanie wzrostu i przewlekła gorączka [9–11].

W obrazie endoskopowym jelita najwcześniejszą zmianą są drobne nadżerki i podłużne owrzodzenia błony śluzowej. Wraz z nasileniem intensywności zapalenia dochodzi do jej nieregularnego obrzęku dającego charakterystyczny obraz „brukowania”. W 10% przypadków u chorych w ścianie jelita stwierdza się obecność nieserowaciejących ziarniników [2]. Na uwagę zasługuje fakt, iż w wycinkach błony śluzowej z jamy ustnej ziarniniaki obserwowane są znacznie częściej niż w badaniach histopatologicznych błony śluzowej jelita pobranej podczas endoskopii. Wiąże się to z występowaniem w okolicy ustno-twarzowej tzw. ziarniniakowości ustno-twarzowej (OFG – *orofacial granulomatosis*), czyli zmian histopatologicznie i klinicznie podobnych do ChLC, którym nie towarzyszą objawy ze strony przewodu pokarmowego [7, 12]. W związku z tym, aby potwierdzić u pacjenta ChLC, nie wystarczy stwierdzenie obecności owrzodzeń oraz nieserowaciejących ziarniników w wycinkach pobranych z jamy ustnej. Oprócz kryteriów klinicznych, konieczne jest endoskopowe stwierdzenie obecności odcinkowych zmian zapalnych z charakterystycznymi owrzodzeniami ściany przewodu pokarmowego oraz wykluczenie innych chorób, w tym infekcji jelitowych, uchyłkowatości jelit, enteropatii indukowanej przez NLPZ [2, 13]. Co istotne, u pacjentów ze zmianami odpowiadającymi ziarniniakowości ustno-twarzowej, często obserwowane są subkliniczne zmiany jelitowe odpowiadające ChLC, które z czasem mogą ulegać progresji do pełnoobjawowej postaci ChLC [12].

Stomatolog dla wielu pacjentów jest lekarzem pierwszego kontaktu. Dobry, nieinwazyjny dostęp do zmian w obrębie jamy ustnej oraz łatwość pobrania materiału do badania histopatologicznego może odegrać znaczącą rolę we wczesnej diagnostyce i umożliwić lekarzowi dentyście

udział w zespołowym postępowaniu prowadzącym do prawidłowego rozpoznania oraz leczenia opisywanej jednostki chorobowej. Niektóre patologie mogą zostać niezauważone podczas pobieżnego badania, dlatego konieczna jest dokładna ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej w trakcie każdej wizyty.

W piśmiennictwie polskim i zagranicznym ukazało się stosunkowo niewiele prac omawiających ustno-twarzową manifestację nieswoistych zapaleń jelit oraz proponowane postępowanie terapeutyczne. Występowanie zmian w jamie ustnej w przebiegu ChLC obserwowane jest częściej u pacjentów płci męskiej [11, 13]. Ich częstość według różnych autorów szacuje się na 41,7–80% przypadków u dzieci [14, 15] i 0,5–90% u dorosłych [16, 17]. Tak duże rozbieżności są trudne do wyjaśnienia. Związane są one prawdopodobnie z niewielką liczebnością badanych grup oraz subiektywnymi różnicami w ocenie badaczy

Zmiany w obrębie jamy ustnej u pacjentów z ChLC mogą stanowić zwiastun typowych zmian w obrębie jelit, pojawić się równocześnie z nimi bądź w następstwie długotrwałej choroby. Podłużne owrzodzenia, obrzęk, „brukowanie” błony śluzowej obserwowane w jamie ustnej wyglądem nierzadko przypominają zmienione zapalnie jelito obserwowane przy użyciu endoskopu [18].

Scheper i Brand przedstawili klasyfikację zmian w jamie ustnej i na twarzy związanych z ChLC [19]. Zaprezentowano ją w Tabeli I. Częściej spotykane są zmiany nieswoiste, czyli mogące towarzyszyć różnym jednostkom chorobowym [10, 13, 14, 23]. Ich występowanie można powiązać z towarzyszącymi ChLC czynnikami predysponującymi, takimi jak: obniżenie odporności (opryszczka nawracająca), niedobory żelaza, witamin z grupy B i kwasu foliowego (afty nawracające, zapalenie języka), preparaty stosowane w terapii ChLC (zmiany zabarwienia błony śluzowej, zaburzenia smaku).

W badaniach prospektywnych dzieci z rozpoznaną ChLC przeprowadzonych przez Harty'ego i wsp. u ponad 1/3 pacjentów stwierdzono występowanie towarzyszących chorobie podstawowej zmian na błonie śluzowej jamy ustnej. Zaobserwowano następujące zmiany: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (60% badanych), stwardniałe, polipowate przerosty błony śluzowej jamy ustnej (20%), głębokie owrzodzenia (20%), brukowanie błony śluzowej jamy ustnej (15%) oraz obrzęk warg (5%). Ponadto w badaniu histopatologicznym pobranego od części chorych z widocznych makroskopowo zmian w jamie ustnej materiału biopsyjnego we wszystkich przypadkach stwierdzono nieserowaciejące ziarniniaki [14].

Przebieg ChLC u pacjentów pediatrycznych w oparciu o obserwacje własne przedstawili również Mierzwa i wsp. Zmiany zapalne w górnym odcinku przewodu pokarmowego zaobserwowano u 36,6% badanych. U 22,7% badanych odnotowano występowanie aft w jamie ustnej [20].

Analizy wykwitów na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu ChLC dokonali także Ślebioda i wsp. W badaniu obejmującym 70 dorosłych z ChLC oceniono stan błony śluzowej jamy ustnej w zależności od aktywności

Tabela I. Podział zmian na błonie śluzowej jamy ustnej i twarzy towarzyszących ChLC.

Zmiany patologiczne na błonie śluzowej jamy ustnej i twarzy	1.Zmiany swoiste
	Polipowate, stwardniałe zmiany przerostowe błony śluzowej w obrębie przedsionka jamy ustnej i w trójkącie zatrzonowcowym
	Uogólniony obrzęk warg, policzków lub dziąseł
	Ogniskowe zmiany przerostowo – zapalne błony śluzowej ze szczelinami tworzącymi obraz brukowania
	Ziarniniakowe zapalenie czerwieni wargowej
	2.Zmiany nieswoiste
	Głębokie, przewlekłe owrzodzenia w jamie ustnej, czasem aftowe, otoczone hyperplastycznym brzegiem
	Obrzęk wokół ust
	Pęknięcie warg w linii środkowej
	Zapalenie kątów warg
	Zapalenie języka
	Zapalenie dziąseł
	Ropne, przerostowe zapalenie jamy ustnej
	Rumień wokół ust
	Zmiany zabarwienia błony śluzowej
	Zaburzenia smaku
	Liszaj płaski
	Przewlekła limfadenopatia

choroby podstawowej, zastosowanych metod leczenia oraz palenia papierosów. Stwierdzono częstsze niż u osób ogólnie zdrowych występowanie białego, języka obłożonego (61,4% vs 51,4%), aft przewlekłych nawrotowych (27,1% vs. 8,6%) oraz obrzęku błony śluzowej policzków z brukowaniem powierzchni (31,4% vs. 4,3%). Zmiany rumieniowozanikowe języka (język atroficzny, romboidalne zapalenie języka i język geograficzny) oraz zapalenie kątów warg obserwowano, głównie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby [21].

Choć w piśmiennictwie podkreśla się, iż czynnikiem środowiskowym wywierającym niekorzystny wpływ na przebieg ChLC jest palenie tytoniu [1, 13], u chorych palących stwierdzono rzadsze niż u niepalących występowanie aft przewlekłych nawracających (6,2% vs. 33,3%). Ma to prawdopodobnie związek z występującym u osób palących przewlekłym mechanicznym i termicznym drażnieniem błony śluzowej przez dym tytoniowy, powodującym jej nadmierne rogowacenie i co za tym idzie – większą odporność na mikrourazy, które są jednym z potencjalnych czynników etiopatogenetycznych aft przewlekłych nawracających [21, 22].

Wśród zmian występujących u pacjentów z ChLC wymienia się kandydozę błony śluzowej jamy ustnej (64,3% chorych), najczęściej ostrą rzekomobłoniczną. W wymazach z błony śluzowej jamy ustnej stwierdzono blisko dwukrotnie częstsze niż u osób ogólnie zdrowych występowanie *Candida* (64,3% vs. 35,7%), głównie w grupie z wysoką aktywnością choroby [21, 23]. Ślebioda i wsp. częstszą obecność objawowej kandydozy jamy ustnej i nosicielstwa *Candida* wśród badanych z ChLC wiążą z towarzyszącymi chorobie podstawowej zaburzeniami immunologicznymi, stosowaniem antybiotyków oraz przewlekłym przyjmowaniem preparatów przeciwzapalnych steroidowych i niesteroidowych, a także z gorszą higieną jamy ustnej w porównaniu z osobami

ogólnie zdrowymi [23].

W piśmiennictwie znajdują się również doniesienia na temat częstszego występowania próchnicy oraz gorszej higieny jamy ustnej u osób z ChLC [24]. Częstość występowania zapalenia przyzębia badana w tej grupie pacjentów wyniosła 89%, przy czym zlokalizowane formy zapalenia przyzębia stwierdzano blisko dwukrotnie częściej niż uogólnione [25]. Na stan przyzębia oraz występowanie próchnicy u osób z ChLC mogą mieć wpływ zaniedbania higieniczne związane z intensywnymi dolegliwościami towarzyszącymi chorobie oraz częste spożywanie niezbyt obfitych posiłków stanowiących doskonałe źródło cukrów dla flory bakteryjnej bytującej w jamie ustnej. Ślebioda i wsp. na podstawie badań własnych podjęli próbę określenia stomatologicznych potrzeb leczniczych osób dorosłych z ChLC. W odniesieniu do chorób przyzębia 76,6% dorosłych reprezentujących tę grupę pacjentów zakwalifikowano do drugiej kategorii periodontologicznych potrzeb leczniczych, co oznacza, że wymagają oni wykonania instruktażu higieny jamy ustnej, skalingu nad- i poddziąsłowego oraz usunięcia ewentualnych nawisów wypełnień lub koron jako miejsc retencyjnych dla płytki [26].

Jak donoszą autorzy krajowi i zagraniczni, terapia zmian w jamie ustnej towarzyszących ChLC nie jest łatwa. Związane jest to z niewyjaśnioną etiologią i brakiem możliwości leczenia przyczynowego, polipragmazją i towarzyszącymi jej interakcjami leków, występowaniem u pacjentów niedoborów pokarmowych spowodowanych toczącym się w jelicie procesem zapalnym upośledzającym wchłanianie, gorszą higieną jamy ustnej. Owrzodzenia w jamie ustnej u pacjentów z ChLC charakteryzują się długotrwałym występowaniem oraz tym, iż niełatwo poddają się miejscowej terapii. Jeśli objawy w jamie ustnej towarzyszą aktywnemu procesowi chorobowemu w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego, podstawowe znaczenie ma

zastosowanie terapii systemowej (leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, leki immunomodulujące) [27]. Proponuje się, by w stomatologicznej części postępowania zacząć od higienizacji pacjentów, wyeliminowania zmian zapalnych zębopochodnych oraz ograniczenia spożywania węglowodanów. W leczeniu zmian o ustno-twarzowej lokalizacji wykorzystywane są antybiotyki, kortykosterydy (również w formie iniekcji do zmian w jamie ustnej) oraz leki przeciwgrzybicze (po uprzednim potwierdzeniu zakażenia w badaniu mykologicznym) [26, 28, 29]. Hegarty i wsp. osiągnęli sukces terapeutyczny w leczeniu zmian w obrębie jamy ustnej towarzyszących ChLC, stosując niewielkie dawki talidomidu. Lek ten wpływa na obniżenie produkcji TNF- α (cytokiny odgrywającej kluczową rolę w rozwoju stanu zapalnego) [30].

Obecnie największe nadzieje wiąże się ze stosowaniem leków biologicznych ukierunkowanych na różne ogniwa procesu zapalnego. W terapii biologicznej ChLC stosowane są przeciwciała anti-TNF- α : infliksymab (chimeryczne przeciwciało ludzko-mysie) oraz adalimumab (rekombinowane ludzkie przeciwciało). Doniesienia z piśmiennictwa podkreślają, iż jest to postęp w leczeniu ChLC, jednak konieczne są dalsze badania oceniające zarówno skuteczność tej grupy leków, jak też bezpieczeństwo wieloletniego ich stosowania [31]. Obiecującą perspektywę stanowią doniesienia o skutecznym zastosowaniu infliksimabu w terapii opornych na leczenie owrzodzeń jamy ustnej towarzyszących ChLC [29]. Niestety wciąż brak jasno sformułowanych zaleceń dotyczących sposobu postępowania stomatologicznego u pacjentów z ChLC.

Podsumowując doniesienia różnych autorów, najczęściej stwierdzane schorzenia błony śluzowej jamy ustnej w przebiegu ChLC stanowią afte przewlekłe nawrotowe i kandydoza. Ich wystąpienie, zwłaszcza u osób młodych, nieużytkujących protez podpartych śluzówkowo, powinno nas skłonić do uwzględnienia w rozważaniach różnicowo-rozpoznawczych choroby zapalnej jelit.

PIŚMIENNICTWO

- Rogler G. Nieswoiste zapalne choroby jelit – co się za nimi kryje? In: Małecka-Panas E, Daniel P (eds). *Choroba Leśniowskiego-Crohna i inne nieswoiste zapalenia jelit*. Warszawa: PZWL; 2007, 11-22.
- Rogler G. Choroba może się rozwinąć. In: Małecka-Panas E, Daniel P (eds). *Choroba Leśniowskiego-Crohna i inne nieswoiste zapalenia jelit*. Warszawa: PZWL; 2007, 23-28.
- Grzymisławski M. Powikłania metaboliczne Choroby Leśniowskiego-Crohna. *Prz Gastroenterol*. 2006;1:61-64.
- Sobieszczańska B. Rola bakterii w chorobie Leśniowskiego-Crohna. *Pediatr Współcz*. 2010;12:38-40.
- Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterol*. 1998;115:182-205.
- Pawlik M, Milewski J, Rydzewska G. Terapia biologiczna w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. *Przew Lek*. 2005;10:60-64.
- Freydottir J, Zhang S, Tilkarane WM et al. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn's disease have a prominent Th1 environment. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:439-445.
- Szczepaniak W, Grzymisławski M. Choroba Leśniowskiego - Crohna – nowości diagnostyki i terapii. *Nowa Med*. 1996; 3: 14-17.
- Czkwianiec E, Małecka-Panas E. Narastająca częstość występowania i przebieg kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. *Przew Lek*. 2007;1: 103-108.
- Grzybowska K. Objawy kliniczne nieswoistych zapaleń jelit u dzieci. *Pediatr Współcz*. 2004;6:185-187.
- Lazzerini M, Bramuzzo M, Ventura A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7497-504.
- Zbar AP, Ben-Horin S, Beer-Gabel M et al. Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A revive. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(2):135-142.
- Dupuy A, Cosnes J, Revuz J et al. Oral Crohn Disease Clinical Characteristics and Long-term Follow-up of 9 Cases. *Arch Dermatol*. 1999;135:439-442.
- Harty S, Fleming P, Rowland M et al. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:886-891.
- Barnard KM, Walker-Smith JA. Prevalence of oral manifestation of inflammatory bowel disease in a pediatric population. *J Dent Res*. 1994;73:388.
- Cosnes A, Dupuy A, Revuz J. Longterm evolution of oral localisation of Crohn's disease. *Gastroenterol*. 1998;114:956.
- Ślebioda Z, Szponar E, Linke K. Stomatologiczne potrzeby lecznicze dotyczące błony śluzowej i przyzębia u osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *J Stoma*. 2011;64:212-234.
- Niepsuj K, Latos W, Gadowska- Cicha A et al. Choroba Leśniowskiego i Crohna problem stomatologiczny? *Czas Stomatol*. 2005;7:493-498.
- Scheper HJ, Brand HS. Oral aspects of Crohn's disease. *Int Dental J*. 2002;52:163-172.
- Mierzwa G, Czerwionka-Szaflarska M, Bała G. Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne. *Prz Gastroenterol*. 2007;2:22-26.
- Ślebioda Z, Szponar E, Linke K. Stan błony śluzowej jamy ustnej u osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od aktywności choroby, metod jej leczenia i palenia papierosów. *Prz Gastroenterol*. 2011;6:97-101.
- Nowak M, Górski R, Czerniuk M. Współczesne poglądy na etiopatogenezę aft nawracających. *Stomatol Współcz*. 2000;7:22-24.
- Ślebioda Z, Szponar E. Obecność Candida i kandydoza błony śluzowej jamy ustnej w chorobie Leśniowskiego-Crohna. *Dent Forum*. 2011;39:21-26.
- Szczeklik K, Jędrychowska P, Pawłowska K et al. Carious disease and potential infectious foci in patients with Crohn's disease. *J Stoma*. 2011;64(11):838-850.
- Georgijewska A, Adamczyk-Mościcka M, Pawlik M et al. Stan przyzębia u pacjentów z rozpoznaniem NZJ: chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Nowa Stomatol*. 2011;4:179-182.
- Ślebioda Z, Szponar E. Stomatologiczne potrzeby lecznicze dotyczące błony śluzowej i przyzębia u osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Dent Forum*. 2012;2:39-46.
- Mach T, Szczeklik K, Garlicka M et al. Opis przypadku. Owrzodzenie w obrębie jamy ustnej u chorego z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Prz Gastroenterol*. 2007;2(4):210-213.
- Pawlik M, Milewski J, Rydzewska G. Terapia biologiczna w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. *Przew Lek*. 2005;10:60-64.
- Mahadevan U, Sandborn WJ. Infliximab for the treatment of orofacial Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:38-42.
- Hegarty A, Hodgson T, Porter S. Thalidomide for the treatment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(5):576-585.

31. Domżał – Magrowska D, Talar- Wojnarowska R, Kotynia J et al. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii biologicznej w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna – doświadczenia własne. Prz Gastroenterol. 2011;6(5):304–309.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Beata Głowacka

Zakład Patologii Jamy Ustnej
ul. Krakowska 26, 50-425 Wrocław
tel.: 71 784 03 81
faks: 71 784 03 80
e-mail: beata_glowacka@op.pl

Nadesłano: 15.09.2016

Zaakceptowano: 20.08.2017

INFORMACJA PRASOWA

DeoMed® Cotton – skarpetki zdrowotne z przędzy bawełnianej najwyższej jakości

Jeżeli do tej pory wydawało Ci się, że skarpetki są złem koniecznym – musimy je nosić, żeby nie marznąć w stopy – jesteś w błędzie. Prawdziwie idealne skarpetki nie tylko chronią nasze stopy, ale też dbają o ich dobrostan i zdrowie, a nawet je pielęgnują. Taki pakiet „usług gwarantowanych” mamy do dyspozycji, decydując się na zakup zdrowotnych skarpetek DeoMed® Cotton.

Skarpetki zdrowotne DeoMed® Cotton zarejestrowane są jako wyrób medyczny. Produkowane i doskonalone we współpracy z lekarzami, fizjoterapeutami i pacjentami. Może je nosić każdy dbający o wygodę i profilaktykę stóp, ale stworzono je z myślą o najbardziej wymagających stopach: z cukrzycą, stanami zapalnymi skóry, grzybicą, obrzękami stóp, nadpotliwością, otyłością i zaburzeniami krążenia.

Specjalna konstrukcja cholewki, czyli ściągacz skarpetki i niewielka domieszka elastanu w składzie sprawiają, że **dopasowują się świetnie do nogi, przylegając do niej jak druga skóra, a jednocześnie nie uciskają jej**. Ucisk na nogę udało się ograniczyć do minimum, koniecznego do tego, żeby skarpetki nie zsuwały się z nogi. Są bardzo elastyczne i nie tamują przepływu krwi, dlatego ich noszenie jest komfortowe nawet dla opuchniętych nóg.

Bezszwowe łączenie nad palcami gwarantuje wygodę nawet posiadaczom wyjątkowo wrażliwych stóp, na przykład stóp diabetyków.

Skarpetki **hamują rozwój grzybów i bakterii, zapobiegając przykreemu zapachowi podczas użytkowania**. Tę właściwość zawdzięczają zastosowaniu trwałej, odpornej na spieranie, opatentowanej **apretury antybakteryjnej i antygrzybiczej szwajcarskiej firmy Sanitized®**. Apretura to inaczej uszlachetnianie materiału przez nadanie mu nowych, lepszych cech, które uprzyjemniają jego użytkowanie i czynią zdrowszym. Jest ona trwale związana z materiałem i odporna na spieranie.

Do produkcji skarpetek DeoMed® Cotton używana jest czysta bawełna – naturalna przędza najwyższej jakości.

Dlaczego skarpetki DeoMed® Cotton są idealne dla naszych stóp? Mają szczególne właściwości, bo są:

- **bezuciskowe** (nie upośledzają krążenia w nogach),
- **bezszwowe** (nie powodują otarć),
- **bardzo elastyczne** (możemy je zakładać nawet na opuchnięte nogi),
- **antybakteryjne i antygrzybicze** (zapobiegają infekcjom i normalizują florę bakteryjną skóry),
- **przewiewne** (umożliwiają prawidłowe wydzielanie i parowanie potu, pozwalają na swobodny dostęp powietrza do skóry),
- **antyzapachowe** (działają jak bezzapachowy dezodorant, dlatego skarpetki nie mają zapachu nawet po całym dniu noszenia),

Skład: bawełna (72%), poliamid (25%), elastan (3%), apretura Sanitized®

Rozmiary: 35-38, 39-42, 43-46

Kolory: beżowy, biały, szary ciemny, popielaty, czarny, granatowy



Sprostowanie

W pracy pt. „Listerioza ośrodkowego układu nerwowego u pacjenta z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego – opis przypadku”- Agnieszka Żak-Gołąb, Krzysztof Dąbrowski, Antoni Hrycek, Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 685-688 zamieszczono błędną liczbą chorych zakażonych *Listeria monocytogenes*

We wstępie pracy jest: „W latach 2014-2016 liczba zachorowań na 100 tys. ludności wynosiła w Polsce odpowiednio 69; 82; 44 przypadki (do lipca 2016r.) [2].

Natomiast powinno być : „W latach 2014-2016 liczba zachorowań wynosiła w Polsce odpowiednio 82; 69; 47 przypadki (do lipca 2016r.) [2].

Za błąd serdecznie przepraszamy

Autorzy



ZAKON MALTAŃSKI
POLSKA

SZPITAL POMOCY MALTAŃSKIEJ
POD WEZWANIEM BŁ. GERARDA W BARCZEWIE

Nasza misja:

„Tam, gdzie jest nadzieja i cierpienie, tam i my jesteśmy...”

Powiatowy Szpital Pomocy Maltańskiej pw. bł. Gerarda Fundacji Polskich Kawalerów Maltańskich w Warszawie „Pomoc Maltańska” Oddział w Barczewie jest prowadzony przez Fundację Polskich Kawalerów Maltańskich w Warszawie „Pomoc Maltańska” od kwietnia 2004r.

Placówka organizacyjnie jest zakładem opiekuńczo – leczniczym, który aktualnie dysponuje **77 łózkami**, w tym **15 łózkami** dla pacjentów przewlekłe **wentylowanych mechanicznie** i **62 łózkami** dla pozostałych pacjentów, w tym znajdujących się w **stanie wegetatywnym wymagających żywienia dojelitowego**.



Placówka posiada umowę z Warmińsko – Mazurskim Oddziałem Wojewódzkim Narodowego Funduszu Zdrowia w Olsztynie. Rocznie obejmują opieką ponad 300 pacjentów, głównie w wieku podeszłym. Pacjenci zakładu to w 95% osoby ze schorzeniami neurologicznymi, w tym z przewlekłą niewydolnością oddechową, po rozległych udarach mózgu, po zatrzymaniu krążenia i oddychania z następowym niedotlenieniem mózgu, ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona w końcowym stadium choroby, niewydolnością wielonarządową, po urazach czaszkowo – mózgowych itp. Chorzy w takim stanie są przyjmowani do zakładu bezpośrednio z oddziałów szpitalnych w trybie pilnym w miarę dostępności miejsc. Szpital Maltański w Barczewie **przyjmuje pacjentów z całego kraju**.

Nasz ZOL zatrudnia ponad 80 osób, głównie **personel medyczny** – lekarzy specjalistów w dziedzinie chorób wewnętrznych, anestezjologii i intensywnej terapii, neurologii, psychiatrii, chorób płuc, rehabilitacji medycznej i chirurgii, wysoko wykwalifikowane pielęgniarki specjalistki, fizjoterapeutów, psycholog, neurologopeda i terapeuta zajęciowy oraz opiekunki medyczne.

Wszyscy razem bardzo zaangażowani w opiekę nad pacjentem, z wysokim poziomem empatii, z „ludzkim” podejściem do cierpiącego człowieka. Wszyscy dokonali świadomego wyboru takiej a nie innej pracy zawodowej w takim właśnie miejscu.

Siłą naszej placówki nie są piękne wnętrza budynku, lecz pracownicy, którzy chcą być tutaj i pomagać ciężko chorym pacjentom.

Kolejnym bardzo ważnym elementem jakości opieki zdrowotnej jest wyposażenie placówki w **sprzęt medyczny**, którego nie może zabraknąć. Nasz zakład opiekuńczo – leczniczy dysponuje respiratorami do przewlekłej wentylacji, kardiomonitarami, ssakami medycznymi, przewoźnym aparatem RTG, pompami infuzyjnymi, pompami żywieniowymi, nebulizatorami i innym drobnym sprzętem medycznym. Dział fizjoterapii jest zaś wyposażony w sprzęt rehabilitacyjny stosowany w kinezyterapii, elektroterapii, laseroterapii, hydroterapii, magnetoterapii, światłolecznictwa itp.

Naszym pacjentom możemy obecnie zaproponować diagnozę i terapię z zastosowaniem **sytemu multimedialnego C-Eye i terapię polisensoryczną**. Mamy również duże sukcesy w **leczeniu odleżyn i terapii neurologopedycznej**. Planujemy dalszy rozwój i wdrożenie kolejnych metod rehabilitacyjnych i pielęgnacyjnych – opiekuńczych.

Informacje o zasadach przyjęcia do naszego ZOL można znaleźć na stronie internetowej.

Serdecznie zapraszamy do współpracy
dyrektor Edyta Skolmowska

Nasz adres

Powiatowy Szpital Pomocy Maltańskiej pw. bł. Gerarda Fundacji Polskich Kawalerów Maltańskich w Warszawie „Pomoc Maltańska” Oddział w Barczewie

11-010 Barczewo, ul. Niepodległości 9

tel./fax. +48 89 514 14 72

mail: copid.fpk@usur.pl

Więcej danych na stronie: www.szpitalmaltanski.pl

V Świętokrzyskie Spotkania Reumatologiczne Polsko – Kanadyjskie Forum Dyskusyjne

26-27 maja 2017 r.
Hotel Uroczysko, Cedzyna 44 k. Kielc

W dniach 26-27 maja odbyła się V już edycja Konferencji „**V Świętokrzyskie Spotkania Reumatologiczne; Polsko- Kanadyjskie Forum Dyskusyjne**” pod kierownictwem naukowym Pana Doktora Józefa Gawędy ze Świętokrzyskiego Centrum Reumatologii w Końskich.

Swoim udziałem zaszczylił ponownie Profesor Wojciech P. Olszyński - Dyrektor Centrum Osteoporozy i Chorób Reumatycznych w Sakston (Kanada)

Tradycyjnie Konferencję wsparli naukowo wybitni opinii leaderzy w dziedzinie chorób reumatologicznych z całej Polski.

Główne tematy konferencji: choroby reumatyczne, efektywność leczenia biologicznego, osteoporoza i sarkopenia. Bardzo bogaty merytoryczny program i interdyscyplinarna formuła Konferencji zachęciła do udziału ponad 150 lekarzy praktyków.



Organizator Konferencji



Batumi Conference & Event Agency

ul. Sielanki 9 A, 02-946 Warszawa

tel. 22 885 89 47

email: biuro@batumi-agency.pl

www.batumi-agency.pl

Patronat naukowy:

Dr med. Józef Gawęda

Świętokrzyskie Centrum Reumatologii w Końskich

Prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

Prof. dr hab. med. Wojciech Olszyński

Saskatoon Osteoporosis and Arthritis Infusion Centre

